

**PSYKOOSILÄÄKKEIDEN HYÖDYT JA HAITAT AHDISTUNEISUUS-
HÄIRIÖSSÄ**

Haataja, Iida
Syventävien opintojen tutkielma
Lääketieteen tutkinto-ohjelma
Elinikäisen terveyden tutkimusyksikkö
Oulun Yliopisto
Joulukuu 2017
Ohjaajat: Dosentti Erika Jääskeläinen,
FT Marianne Haapea

TIIVISTELMÄ

Haataja, Iida: Psykoosilääkkeiden hyödyt ja haitat ahdistuneisuus-
häiriöissä
Syventävien opintojen tutkielma: 41 sivua, 2 liitettä

Tämän tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää psykoosilääkkeiden off-label -käyttöä erityisesti ahdistuneisuushäiriön hoidossa aiemman kirjallisuuden ja Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortin (Kohortti 66) perusteella. Tutkimushypoteesina oli, että psykoosilääkkeitä off-label -käyttävillä on enemmän masennusoireita, ahdistuneisuusoireita, itsetuhoajatuksia ja metabolisen oireyhtymän markkereita. Heitä verrattiin ahdistuneisuushäiriötä sairastaviin henkilöihin, jotka eivät käytä psykoosilääkkeitä sekä muihin Kohortti66:n jäseniin.

Tutkimukseni perustui Kohortin 66 46-vuotisseurantatutkimukseen, jossa aineisto kerättiin kyselylomakkeilla ja kliinisissä tutkimuksissa. Aineistossa oli 147 henkilöä, joilla oli rekistereiden perusteella ollut ahdistuneisuushäiriödiagnoosi edeltävien viiden vuoden aikana, mutta ei koskaan psykoosidiagnoosia. Näistä henkilöistä 16 käytti psykoosilääkitystä 46-vuotisseurannan tutkimushetkellä, eli he olivat psykoosilääkkeiden off-label -käyttäjiä (tapaukset). Vertailuryhmiin kuuluivat 131 henkilöä joilla oli ollut ahdistuneisuushäiriö, mutta joilla ei ollut käytössä psykoosilääkettä (vertailuryhmä 1) ja 6520 henkilöä, joilla ei rekisterien mukaan ole koskaan ollut psykoosia eikä ahdistuneisuushäiriötä, eivätkä he käyttäneet psykoosilääkitystä 46-vuotisseurannan aikaan (vertailuryhmä 2).

Masennus- ja ahdistusoireita sekä metabolisen oireyhtymän markkereita oli havaittavissa enemmän psykoosilääkitystä off-label -käyttävien tapausten joukossa. Merkittäviä ahdistusoireita oli 62,5%:lla tapauksista, 27,5%:lla vertailuryhmä 1:n henkilöistä sekä 7,6%:lla vertailuryhmä 2:n henkilöistä. Henkilöitä, joilla oli merkittävästi masennusoireita, oli eniten tapausten ryhmässä (75,0 %:lla). Vastaavat arvot olivat vertailuryhmässä 1: 38,9 %:lla ja vertailuryhmässä 2: 12,6 %:lla. Nämä tulokset olivat tilastollisesti merkitseviä. Seitsemällä tapauksella (43,8 %) oli nukahtamisvaikeuksia. Triglyseridimittauksissa havaittiin tilastollisesti merkitsevä ero tapausten ja vertailuryhmä 2:n välillä sekä vyötärön ympärysmittan suhteen vain naissukupuolta olevien tapausten ja vertailuryhmä 2:n välillä siten, että arvot olivat huonommat tapausten joukossa. Nämä vertailuryhmään 2 liittyvät tulokset kertovat sen, että ahdistuneisuushäiriö voi vaikuttaa tällä tavoin, mutta psykoosilääkkeen vaikutusta ei voitu osoittaa.

Psykoosilääkkeen käytössä ei ollut eroa sukupuolten välillä. Psykoosilääkkeitä off-label -käyttävillä tapauksilla oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän psykiatrisia sairaalahoitopäiviä ja -kertoja sekä persoonallisuushäiriödiagnoosi. Syntymäkohorttiaineiston perusteella psykoosilääkkeitä off-label -käyttäjiillä on enemmän

masennus ja ahdistuneisuusoireita kuin niillä ahdistuneisuushäiriötä sairastavilla, jotka eivät käytä psykoosilääkkeitä. Tämän perusteella psykoosilääkkeet eivät välttämättä merkittävästi helpota psyykkisiä oireita, tai eivät ainakaan johda oireremissioon.

Avainsanat: ahdistuneisuushäiriö, haittavaikutus, hyöty, off-label -käyttö, psykoosilääke

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	2
SISÄLLYSLUETTELO	4
1. JOHDANTO.....	6
2. KIRJALLISUUSKATSAUS	8
2.1 Mielenterveyden häiriöt.....	8
2.1.1 Psykoosit	8
2.1.2 Kaksisuuntainen mielialahäiriö	12
2.1.3 Masennus.....	13
2.1.4 Ahdistuneisuushäiriöt.....	14
2.2 Psykoosilääkkeet.....	17
2.2.1 Psykoosilääkkeiden käyttö ja vaikutusmekanismit.....	17
2.2.2 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset psykooseissa	18
2.2.3 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off label käytössä.....	19
2.2.4 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off label käytössä ahdistuneisuushäiriössä.....	21
3. OMAN TUTKIMUKSEN TAVOITTEET	24
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	25
4.1 Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortti.....	25
4.2 Ahdistuneisuushäiriötä sairastavien määrittely.....	25
4.3 Psykoosilääkkeiden käytön tietojen keruu ja off-label -käyttö ahdistuneisuushäiriötä sairastavilla.....	25
4.4 Ahdistuneisuusoireiden, masennusoireiden ja itsetuhoisuuden tiedonkeruu	26
4.5 Metabolisen oireyhtymän tietojenkeruu	27
4.6 Tilastolliset menetelmät	27
5. TULOKSET.....	28
5.1 Aineiston kuvailu	28
5.2 Psykoosilääkkeiden käyttäjien ahdistuneisuusoireet ja ahdistuneisuushäiriöt	32
5.3 Psykoosilääkkeiden käyttäjien masennusoireet ja itsetuhoajatukset	34
5.4 Psykoosilääkkeiden käyttäjien metabolisen oireyhtymän markerit.....	34

6. POHDINTA	36
6.1 Omat päätulokset	36
6.2 Omien tulosten vertailu aiempiin tuloksiin.....	37
6.3 Tulosten kliininen merkitys	38
6.4 Johtopäätökset.....	39
LÄHDELUETTELO	40
LIITTEET	42

1. JOHDANTO

Psykoosilääkkeitä käytetään psykoosisairauksien ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon. Psykoosilääkkeet jaotellaan perinteisiin (neuroleptit) ja ns. toisen polven lääkkeisiin. Perinteiset lääkkeet vaikuttavat dopaminergisten hermoverkostojen D2-reseptoreihin. Toisen polven lääkkeet salpaavat heikommin D2-reseptoreita, mutta vaikuttavat vahvemmin muihin reseptoreihin kuten serotoniinin 5-HT-2-reseptoreihin. Tyypillisimpiä psykoosilääkkeiden käytössä esiintyviä haittaoireita ovat perinteisten psykoosilääkkeiden osalta lihasjäykkyys ja pakkoliikkeet (ekstrapyramidaalioireet) sekä toisen polven psykoosilääkkeillä painonnousu, väsymys ja haluttomuus. (Huttunen 2015)

Ensimmäisen polven lääkkeiden viralliset indikaatiot ovat klooripromatsiinille skitsofrenia, bipolaarihäiriö, yliaktiivisuushäiriö ja käytösongelmat. Haloperidolle muuten samat, mutta bipolaarihäiriön sijasta Touretten syndrooma. Perfenatsiinia käytetään virallisten indikaatioiden mukaan ainoastaan skitsofreniaan, Toisen polven lääkkeiden virallisia käyttöaiheita ovat skitsofrenia, bipolaarihäiriö, levottomuus ja skistoaffektiivinen häiriö. (Christian ym. 2012) Tämän lisäksi psykoosilääkkeitä käytetään virallisten indikaatioiden ulkopuolisiin oireisiin, jolloin on kyse psykoosilääkkeen off-label -käytöstä. Tällaisia oireita tai sairauksia ovat mm. masennus, unettomuus ja ahdistuneisuushäiriöt. Suomessa vuonna 2014 psykoosilääkkeitä käytti 183 689 potilasta ja heistä 47 % oli sellaisia, jotka eivät saaneet Kela-korvausta psykoosisairauden vuoksi eli he olivat off-label -käyttäjiä (Fimea 2015).

Psykoosilääkkeitä käytetään off-label -käytössä joskus siis ahdistuneisuusoireiden hoitoon. Ahdistuneisuutta ilmenee useiden psykiatristen sairauksien oireena, mutta se voi olla myös ahdistuneisuushäiriön oire. Ahdistuneisuuden oireita ovat mm. huolestuneisuus, pelot, jännittyneisyyden tunne sekä fyysiset oireet kuten hikoilu, sydämentykytys ja vapina. Ahdistuneisuushäiriöitä ovat mm. paniikkihäiriö, sosiaalisten tilanteiden pelko ja yleistynyt ahdistuneisuushäiriö. Noin 5 % ihmisistä kärsii jossain elämänsä vaiheessa yleistyneestä ahdistuneisuushäiriöstä, jonka oireet alkavat usein jo nuoruudessa. Psykoosilääkkeiden tehoa on tutkittu erityisesti juuri yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa.

Ahdistuneisuushäiriöiden pääasiallinen lääkehoito ovat masennuslääkkeet, mutta niiden hoidossa voidaan käyttää antipsykootteja kuten ketiapiinia ja aripipratsolia. Selkeää linjaa ei ahdistuneisuushäiriöiden psykoosilääkehoidossa ole vielä saavutettu ja sen suunnitteluun ei ole tarkkaa ohjeistusta. Tämän vuoksi niiden hyötyjä suhteessa haittoihin on syytä kartoittaa. (Berrouiguet ym. 2016)

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1 Mielenterveyden häiriöt

Mielenterveyden häiriöitä ovat mm. psykoosit, masennus, kaksisuuntainen mielialahäiriö (lukuun ottamatta 2-tyyppiä), ja ahdistuneisuushäiriöt. Mielenterveyden häiriöiden oireet ovat hyvin moninaisia, mutta niiden kaikkien taustalla on usein vaikeita tunnetiloja, kuten pelkoa, häpeää ja ahdistusta. Häiriöt luokitellaan oireiden ja niiden vahvuuden mukaan. Vahvat tunteet aiheuttavat myös somaattisia oireita, kuten vapinaa, pakkoliikkeitä sekä pulssin ja hengityksen tihentymistä. Häiriö voi johtua joskus fyysisestä muutoksesta esimerkiksi aivojen hermoradoissa ja reseptoreiden toiminnassa, joita pyritään korjaamaan lääkkeiden avulla. Joka viides suomalainen sairastaa jotakin mielenterveydenhäiriötä. Diagnosoinnissa käytetään kahta tautiluokitusjärjestelmää: maailman terveysjärjestön kehittämää ICD-järjestelmää (International statistical classification of diseases and related health problems) ja Amerikan psykiatriyhdistyksen kehittämää DSM-järjestelmää (Diagnostic and statistical manual of mental disorders). (Lönqvist ym. 2014)

2.1.1 Psykoosit

Psykooseja ovat mm. harhaluuloisuushäiriö, skitsofrenia, muut skitsofreenistyyppiset häiriöt (skitsofreniforminen häiriö ja skitsoaffektiivinen häiriö), lyhytkestoiset psykoosit ja päihdepsykoosit. Skitsofreniaan sairastuu noin prosentti suomalaisista. Taudinkuva on hyvin yksilöllinen, mutta ääripäät eli täysi toipuminen tai vaihtoehtoisesti pysyvä laitoshoido ovat kohtalaisen harvinaisia. Taustalla on aivojen kehityksen häiriintyminen, johon osaltaan vaikuttavat yksilön kohtaamat elämäntilanteet lapsuuden ja nuoruuden aikana. Skitsofrenia on erittäin haastava mielenterveyden häiriö, sillä sen syyt ovat monitekijäisiä ja vielä osittain tuntemattomia. Tyypillisiä oireita ovat puheen ja käytöksen hajanaisuus sekä harha-aistimukset ja harha-ajatukset. Pitkäkestoisen työ- ja toimintakyvyn laskun vuoksi kustannukset terveydenhuollolle ovat mittavat. Skitsofreniapotilaan kuntoutus tapahtuu ensisijaisesti avohoidossa moniammatillisena yhteistyönä. (Leinonen ym. 2015)

Voimassa olevan tautiluokituksen (ICD-10) mukaan yksikin Schneiderin first rank -oireista riittää skitsofreniadiagnoosin tekemiseen. Näitä ovat mm. ajatusten ääneen kaikuminen sekä potilasta käskevät ja kommentoivat äänet. Vaihtoehtoisesti diagnoosiin riittää yli kuukauden kestäneenä kaksi seuraavista: aistiharhoja päivittäin, itsepintaisia harhaluuloja, hajanainen puhe, katatonisia oireita tai negatiivisia oireita. ICD-10 luokituksessa skitsofrenian alatyyppejä on yhdeksän.

Klininen taudinkuva on moninainen ja voi vaihdella samalla yksilölläkin suuresti sairauden edetessä. Skitsofreniaan sairastuminen on hidas prosessi, jonka alussa psykoosioireita ei vielä ole. Oireet jaotellaan positiivisiin ja negatiivisiin, joissa ensimmäiset tarkoittavat normaalin psyykkisen toiminnan häiriintymistä ja jälkimmäiset niiden puuttumista tai heikentymistä. Skitsofrenian oireita voidaan arvioida haastattelulla (mm. PANSSm, BPRS, SAPS ja SANS). Toistuvat psykoosijaksot ovat osa aktiivivaihetta ja niiden lisäksi voi olla jäännös- sekä ennakko-oireita, joiden aikana negatiiviset oireet ovat tyypillisiä. (Lönngqvist ym. 2014)

Potilailla ilmenevät havaintokyvyn häiriöt tarkoittavat tilannetta, jossa potilas kokee aistinärsytyksen ilman, että sitä oikeasti tapahtuu. Kuuloharhat ovat näistä yleisimpiä. Kuullun puheen sisältö on usein uhkaavaa ja loukkaavaa. Harhaluulot ovat virheellisiä uskomuksia, joista potilas pitää itsepintaisesti kiinni. Tällöin normaali elämä ja sosiaaliset suhteet häiriintyvät. Harhaluulot voivat liittyä tunteeseen, että joku tai jokin hallitsee henkilön ajatuksia tai uskomukseen siitä, että ulkopuoliset voivat lukea potilaan omat ajatukset. Tyypillisiä skitsofreniaa sairastavan harhaluuloja ovat myös paranoidiset ajatukset siitä, että häntä vakoillaan ja seurataan sekä suhteuttamisharhat, joissa potilas antaa tapahtumille liiallisia merkityksiä ja kokee tavallisten asioiden liittyvän häneen.

Skitsofreniassa potilaan puhe voi muuttua epäloogiseksi ja hajanaiseksi. Myös omien sanojen keksiminen ja toisten juuri kuullun puheen matkiminen on mahdollista. Katatonisia oireita liittyy skitsofrenian lisäksi muihin psykooseihin ja fyysisiin sairauksiin. Niitä ovat mm. motorinen kiihtyvyys, jäykkyys, maneerit ja oudot ilmeet. Sairaus vaikuttaa luonnollisesti myös tunne-elämään. Adhedonia, jossa on vaikea kokea mielihyvää asioista, joista ennen nautti, kuten harrastuksista ja ihmissuhteista, on tavallista. Tunteiden ilmaisu ylipäättään voi olla vaikeaa ja toisinaan myös epätarkoituksenmukaista. Myös masennusoireet ovat tavallisia ja niitä esiintyy erityisesti esioirevaiheessa. Huoli ja pelko

omasta tilanteesta ilmenee ahdistuneisuutena. Skitsofreniapotilaiden kognitiiviset taidot heikkenevät erityisesti taudin alkuvaiheessa, jopa jo ennen sairauden puhkeamista. Tämä tarkoittaa kaikkea oppimisen hankaloitumiseen liittyviä oireita, kuten muistin huononemista ja keskittymisvaikeuksia.

Ennakko-oireet eli prodromaalioireet tarkoittavat oireita, jotka ilmenevät ennen varsinaisen psykoosisairauden puhkeamista. Skitsofreniaan liittyen tavallisimpia tällaisia oireita ovat unihäiriöt, ahdistuneisuus, eristäytyminen, käytöshäiriöt sekä nk. perusoireet eli ajattelun ja käytöksen häiriön subjektiiviset kokemukset. Suomessa on noin 50 000 skitsofreniaa sairastavaa henkilöä. Sairauden alkaminen ajoittuu miehillä 20-28 vuoden väliin ja naisilla 24-32 ikävuoden väliin. Varhaiseen toteamiseen on syytä panostaa, sillä pitkä hoitamaton psykoosi on liitetty huonompaan ennusteeseen (Lönnqvist ym. 2014)

Taudinkulku riippuu paljolti oirekuvasta, asenteesta hoitoa kohtaan ja sosiaalisesta ympäristöstä. Relapseja kokevat kerran tai useammin jopa 90 % skitsofreniapotilaista. Kuolemanriski on 2,5-kertainen terveeseen väestöön verrattuna ja nuorilla alle 30-vuotiailla potilailla yli 10-kertainen. Itsemurhariski on suurimmillaan taudin ensimmäisten vuosien aikana puhkeamishetkestä.

Useat hoitoon käytettävät psykoosilääkkeet aiheuttavat lipidiarvojen muutoksia, painonousua ja sokeritasapainon häiriöitä. Sedaatio ja energiankulutuksen väheneminen sekä mahdollinen leptoniresistenssi lääkkeiden myötä ovat tässä taustalla. Painonnousulle altistaa myös sairaus itsessään, jossa kiinnostus hyvinvointiin voi olla laskenut. Näin myös esim. sydän- ja verisuonisairaudet yleistyvät, mutta niiden huomiointi ja hoito skitsofrenian rinnalla voi jäädä puutteelliseksi.

Skitsofrenia on periytyvä aivojen kehityshäiriö, jolle on olemassa altistavia geenejä, mutta jonka puhkeamiseen vaikuttavat vahvasti monet mm. raskauden aikaiset ja syntymän jälkeiset ympäristötekijät. Häiriön uskotaan liittyvän vaiheeseen, jossa vanhoja turhia synapsiyhteyksiä karsitaan ja valkeaa ainetta muodostetaan. Dopamiinisynteesi ja dopamiinin vapautuminen on skitsofreniapotilailla todettu olevan herkempää. Dopamiini toimii keskushermostossa mm. liikkeiden ja kognition säätelyssä. Tämän vuoksi on luonnollista, että dopamiinin ylimäärä aiheuttaa herkistymistä eri ärsykeille ja tahattomia lihasliikkeitä. (Lönnqvist ym. 2014)

Skitsofreenistyyppinen häiriö on tavallinen ensipsykoosipotilaan diagnoosi, joka voi tarkentua taudin edetessä; suurimmalla osalla se muuttuu skitsofreniaksi tai skitsoaffektiiviseksi häiriöksi. Erona skitsofreniaan verrattuna oireiden, kuten harhaluulojen ja aistiharhojen, kestolta edellytetään vähintään kuukautta, mutta ei kuitenkaan kuutta kuukautta. Positiiviseen ennusteeseen liittyy hyvä toimintakyky ja laaja sosiaalinen verkosto, jolloin sairaus ei todennäköisemmin etenisi skitsofreniaksi.

Skitsoaffektiivinen häiriö on psykoosin ja mielialahäiriön välimuoto, johon liittyy oirejaksoja molemmista sairauksista. Diagnoosiin vaaditaan keskivaikean mielialahäiriön oireet sekä skitsofrenialle tyypillisiä kuuloharhoja, hajanainen puhe tai harhaluuloja vähintään kahden viikon ajan. Erotusdiagnostiikassa haastavaa on masennusoireet, jotka skitsofreniassa painottuvat skitsoaffektiivisestä häiriöstä poiketen psykoosijakson alku- tai jälkeistilaan. Hoidossa käytetään sekä psykoosilääkkeitä että mielialaa tasaavaa hoitoa.

Harhaluuloisuushäiriössä henkilö pitää kiinni deluusioista, vaikka ne hänelle todistettaisiin vääriksi. Valtaosa kliinisesti merkittävistä harhaluuloista on vainoamistyyppisiä ja häiriöön ei liity skitsofrenialle tyypillisiä aistiharhoja tai tunne-elämän köyhtymistä. Diagnoosia voi hankaloittaa se, että osassa harhaluuloista voi olla todellinen pohja taustalla. Lisäksi monet lääkkeet ja keskushermoston sairaudet voivat aiheuttaa harhaluuloja.

Lyhytkestoisissa psykooseissa potilas toipuu oireistaan täysin. ICD-10 –luokituksen mukaan häiriö alkaa noin kahdessa viikossa ja on täysin ohitse kolmen kuukauden sisällä ensioireista. Diagnoosi voi monesti muuttua oireiden uusiutuessa, mistä johtuen lyhytkestoiset psykoosit ovat harvinaisia. Ominaista ovat voimakkaasti vaihteleva mieliala, vaihtelevat harhaluulot ja vahva ahdistuneisuus. Hoitovaste pieniinkin psykoosilääkeannoksiin on hyvä.

Määrittämättömän psykoottisen häiriön diagnoosia tulisi käyttää vain silloin, kun ei aidosti tiedetä mistä potilaan oireissa on kyse. Se sopii myös diagnoosiksi kun minkään muun psykoosin oireet eivät täyty, mutta eri oireita kuitenkin havaitaan. Katatonisia oireita esiintyy lähes kaikissa psykooseissa ja niiden tunnistaminen on tärkeää, sillä muista poiketen hoidoksi käytetään bentsodiatsepiinilääkitystä. (Saari ym. 2015)

2.1.2 Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Kaksisuuntainen mielialahäiriö alkaa usein nuoruudessa; 90 %:lla jo alle 35-vuotiaana ja sitä luonnehtii maanisten, depressiivisten sekä sekamuotoisten jaksojen vaihtelu. Perimällä on sairauden puhkeamisessa suuri vaikutus. Kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä on kaksi sairaiden tyyppiä. Tyypin I ja II ero on se, että jälkimmäisessä ei esiinny varsinaisia mainioita vaan hypomanioita, joiden diagnosointi on haastavaa. Tyypissä I sairausjaksojen väli voi olla jopa vuosia, mutta taudin edetessä ne tihentyvät. Noin 80 % sairastuneista harkitsee itsemurhaa ja puolet yrittää sitä. Tämä liittyy erityisesti masennus- ja sekamuotoisiin vaiheisiin. Ylläpitohoito koostuu atyyppisistä psykoosilääkkeistä ja mielialaa tasaavista lääkkeistä.

Eri sairausjaksot voivat olla yhtäjaksoisia tai niiden välissä voi olla täysin oireettomia kausia. Hypomaniassa mieliala yllättäen nousee, mistä seuraa tarmokkuutta ja intoa toimia. Tämän tulee poiketa selvästi potilaan normaalitilasta. Seuraavista oireista tulee ilmetä vähintään kolme; toimeliaisuuden lisääntyminen tai fyysinen rauhattomuus, puheliaisuus, keskittymisvaikeudet, unentarpeen väheneminen, seksuaalisen kiinnostuksen lisääntyminen, lievä rahojen tuhailu tai muu vastuuton käytös ja lisääntynyt seurallisuus.

Maniassa oireet ovat voimakkaampia kuin hypomaniassa ja aiheuttavat vaikeuksia selvitä arkielämästä. Mieliala voi olla euforisen sijaan myös ärtyisä, jolloin sairautta voi olla vaikeampi tunnistaa. Manian diagnoosiin vaaditaan kolme seuraavista (neljä jos potilas ärtyisä) ja joiden kesto on ollut vähintään viikon; toimeliaisuus tai fyysinen rauhattomuus, puheliaisuus, ajatuksenriento, sosiaalinen estottomuus, vähentynyt unentarve, kohonnut itsetunto, häiriöherkkyys, uhkarohkeus ja lisääntynyt sukupuolinen halukkuus tai holtittomuus. Psykoottisessa maniassa on lisäksi psykoosioireita; harhaluuloja tai aistiharhoja. Nämä eivät kuitenkaan ole skitsofrenialle tyypillisiä kommentoivia tai keskustelevia ääniä. Oireet voivat olla mielialanmukaisia kuten suuruusharhaluulot tai mielialanvastaisia kuten vainoharhaiset harhaluulot.

Sekamuotoinen jakso koostuu depressiivistä ja maanisista oireista yhtä aikaa tai nopeasti vaihdellen. Masennusjaksojen diagnosointi ei eroa tavallisen masennuksen kriteereistä, mutta hoidossa on eroavaisuuksia. Erotusdiagnostiikassa on hyvä tiedustella masentuneelta potilaalta onko hänellä mahdollisesti ollut maanisia tai sekamuotoisia sairausjaksoja.

Aivojen monoamiinijärjestelmien toiminnan häiriöiden on osoitettu liittyvän bipolaarihäiriöön, erityisesti dopaminergisen aktiivisuuden lisääntymisellä on ollut yhteyksiä sairauden puhkeamiseen. Aivojen rakenteessa on havaittu vajaavaisuuksia otsalohkon ja limbisen järjestelmän välisissä ratayhteyksissä. Naispotilailla sairauden yhteydessä todetaan lisäksi melko usein (20-40 %) kilpirauhasen vajaatoiminta. (Suominen ym. 2013)

Mielialan aaltoiluhäiriö eli syklotymia on kaksisuuntaisen mielialahäiriön kaltainen, jossa kuitenkin hypomaanisten ja depressiivisten jaksojen vaihtelu on tiheämpää ja yhtäjaksoista. Masennusjaksot eivät saa täyttää keskivaikean tai vaikean depression kriteereitä. Enemmistö näistä potilaista ei hae hoitoa, joka lisää riskiä sairauden kehittymiselle bipolaarihäiriöksi. (Lönnqvist ym. 2014)

2.1.3 Masennus

Masennushäiriöiden riskitekijöitä ovat kuormittava nykyelämäntilanne, negatiiviset lapsuuden kokemukset ja perimä. Perinnöllisyyden on osoitettu olevan jopa 40 % luokkaa ja ilmaantuvuus naisilla hieman yleisempää kuin miehillä. Altistavat geenit eivät liity pelkästään masennukseen, vaan ovat yhteydessä myös ahdistuneisuushäiriöihin. Masennuksen laukaisee usein kielteinen elämäntapahtuma.

Masennus terminä voi tarkoittaa alentunutta tunnetilaa tai masentunutta mielialaa, jolloin kyse on jo pitkäaikaisemmasta kokemuksesta. Lisäksi jos potilaalla on muita oireita, voidaan puhua masennusoireyhtymästä, joka on mielenterveyden häiriö ja luokitellaan mielialahäiriöiden alaryhmään. Depressio on yksi suurimpia kansanterveydellisiä ongelmia. Masennuslääkehoito tulee kyseeseen vaikeassa masennuksessa, lievissä tiloissa psykoterapia voi olla riittävä hoitokeino, tosin lievissäkin masennuksissa lääkehoidosta voi olla hyötyä.

Masennustilan oireita ovat alakuloisuus, uupumus, mielihyvän ja itseluottamuksen menetys, kohtuuton itsekritiikki, itsetuhoiset ajatukset, päätöksenteon vaikeudet, unihäiriöt, painonmuutokset ja psykomotorinen aktiivisuus tai lamaantuneisuus. Viimeisin voi ilmetä jähmeytenä ja hitautena tai jopa täydellisenä pysähtyneisyytenä. Diagnoosiin vaaditaan kolmesta ensimmäisestä kaksi sekä yhteensä neljän oireen yhtäaikaista esiintymistä

vähintään kahden viikon ajan. Sairaus alkaa esioireilla, jotka ovat edellisten lievempiä ilmenemisiä, kestävät muutaman viikon tai kuukauden ja sitten pahenevat. Täydellistä toipumista voi olla vaikea saavuttaa jälkioireiden takia, jotka heikentävät normaalia toimintakykyä.

Masennustilat jaetaan lieviin, keskivaikeisiin, vaikeisiin ja psykoottisiin tiloihin. Keskivaikean masennustilan aikana normaali työssäkäynti ja arjesta selviytyminen ei enää onnistu. Vaikeassa tai psykoottisessa tilassa potilas tarvitsee jo jatkuvaa valvontaa ja hoitoa. Masennustilan tasoa ja kehitystä on syytä seurata jatkuvasti esimerkiksi eri kaavakkeiden (BDI, DEPS, PHQ-9) avulla.

Masennustilojen alaryhmiä ovat psykoottinen masennus, melankolinen depressio, epätyypillinen masennustila, synnytyksen jälkeinen masennustila sekä vuodenaikaan liittyvä ja krooninen masennustila. Ensimmäiseen liittyy kaikkein eniten neurobiologia ja – psykologisia poikkeavuuksia sekä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuais-akselin yliaktiivisuutta. Tähän voi liittyä lisäksi somaattinen oireyhtymä eli melankolinen depressio, jonka oireina ovat masennustilan vaikeuden riippuvuus ympäristön tapahtumista ja esimerkiksi vuorokauden ajasta sekä psykomotorinen kiihtyvyys tai lamaantuneisuus. (Isometsä ym. 2016)

2.1.4 Ahdistuneisuushäiriöt

Ahdistuneisuushäiriöt ovat kaikkein yleisempiä mielenterveydenhäiriöitä ja niissä ahdistuksen eli sisäisen kauhun ja paniikin lisäksi ilmenee muita huomattavia oireita kuten autonomisen hermoston aktivaatiota ja voimakasta välttämiskäyttäytymistä. Häiriössä ahdistus rajoittaa normaalia psyykkistä ja sosiaalista toimintakykyä. Yleisin suositeltu lääkehoito ahdistuneisuushäiriöissä on serotoniiniin vaikuttavat masennusryhmän lääkkeet.

Paniikkihäiriössä ilmenee toistuvia paniikkikohtauksia ja varsinkin taudin alkuvaiheessa. Voimakas ahdistuksen tunne, johon kuuluu somaattisia ja kognitiivisia ongelmia, alkaa yleensä muutamissa minuuteissa ja kestää noin puoli tuntia. Huomattavalla osalla potilaista paniikkihäiriö liittyy julkisten tilojen pelkoon eli agorafobiaan. Usein potilas kokee vahvaa pelkoa kohtauksen uusiutumisesta ja alkaa vältellä sille altistavia tekijöitä.

Paniikkihäiriöön liittyy monihäiriöisyys eli potilaalla voi olla myös masennusoireita ja muiden ahdistuneisuushäiriöiden oireita.

Hengenahdistus ja hyperventilaatio ovat yleisiä oireita ja yhden teorian mukaan paniikkihäiriössä aivojen kemoreseptorit voivat aktivoitua liiallisesti, jolloin tuloksena on samantyyppinen hengityskäyttäytyminen kuin hiilidioksidinpuutostilassa. Hoidoksi voidaan käyttää bentsodiatsepiineja ja serotoniinin takaisinoton estäjiä. On soitettu, että paniikkihäiriötä sairastavilla bentsodiatsepiinireseptorit ja noradrenerginen järjestelmä toimivat poikkeavasti.

Agorafobiassa on tyypillistä ahdistua tilanteissa, joissa julkisista paikoista poispääsy olisi noloa tai vaikeaa. Tällaisia tilanteita ovat mm. jonottaminen, julkisella liikenteellä matkustaminen ja yksin kotoa lähteminen. Sairaus syntyy usein ahdistuneisuushäiriön seurauksena tai paniikkihäiriön myötä ja hoito on niiden kaltaista.

Sosiaalinen fobia on hyvin yleinen ahdistuneisuushäiriö, jossa toisten ihmisten läsnäolo ja arvioinnin kohteeksi joutuminen tuottaa suhteetonta pelkoa. Tyypillisiä tilanteita ovat esimerkiksi kahvi- ja lounashetket työpaikalla, esitelmien pitäminen, esimiesten tapaaminen ja puhelinkeskustelut henkilöiden kanssa, jotka eivät ole aivan tuttuja mutteivät myöskään täysin tuntemattomia. Somaattisina oireina ilmenee mm. vapinaa, sydämen tykytystä ja hikoilua. Tähän fobiaan uskotaan olevan taustalla mantelitumakkeen yliaktivaatiohäiriö.

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriöön kuuluu huolestuneisuus monista arkipäiväisistä asioista ja useat somaattiset oireet, jotka ovat jatkuvia eikä kohtausluonteisia. Pelko ja ahdistus ilmenee tällöin useina päivinä ja vähintään puolen vuoden ajan. Muita oireita voi olla esimerkiksi lihasjännitys, väsymys, pulssin tihentyminen ja vapina. Tyypillisesti ahdistus ja huoli ovat liioiteltuja suhteessa henkilön elämäntilanteeseen. Yleistyneen ahdistuneisuushäiriön syitä ei pohjimmiltaan tunneta, mutta sille voi altistaa mm. alkoholinkäyttö, huono sosiaalinen tukiverkosto, kehityksen häiriöt lapsuudessa ja traumaattiset elämäntapahtumat. Sairauden hoidossa on tärkeää pitää elämässä säännöllinen rytmi, liikkua ja oppia rentoutumaan erilaisten harjoitusten avulla. Vaikeassa tilanteessa psykoterapia ja lääkkeet ovat paras hoitokeino. (Huttunen 2016)

Yleistynyt ahdistuneisuushäiriö alkaa noin 20 vuoden iässä ja on yleisempi naisilla. Kohonneen vireystilan on todettu johtuvan noradrenaliinin ja serotoniinin säätelyhäiriöstä. Lisäksi alfa-2 reseptoreissa on todettu vähentynyttä herkkyyttä sekä hypotalamus-aivolisäke-lisämunuainen akselilla häiriöitä. Tavallisesti hoitona käytetään psykoterapiaa ja lisäksi masennuslääkkeitä, bentsodiatsepiineja sekä buspironia. Hoitovastetta voi usein arvioida vasta 4-8 viikon jälkeen ja hoidon kesto on 6-12 kuukautta.

Määräkohtainen pelko tarkoittaa tiettyyn asiaan kohdistuvaa suhteettoman suurta pelkoa, joka ei kuitenkaan ole yhtä voimakas kuin fobiassa. Suomessa näitä käytetään lähes synonyymeina. Pelot ovat sinänsä mahdollisia, mutta todella epätodennäköisiä kuten erilaiset suuronnettomuudet. Erona fobiaan pelot eivät rajoita merkittävästi arkielämää tai toimintakykyä. Sairastumisen keski-ikä on 12 vuotta ja useimmat ovat sairastuneet ennen 25-ikävuotta. Lääkehoito on määräkohtaisten pelkojen kohdalla vähäistä. (Lönqvist ym. 2014)

Traumaperäiset stressihäiriöt ovat melko tavallisia ja esiintyvät kaikissa ikäryhmissä. Niissä potilas on kohdannut poikkeavan uhkaavan tilanteen, joka aiheuttaa mm. takauimia tapahtumaan sekä ahdistuneisuutta tilanteissa, jotka muistuttavat tapahtumasta. Lisäksi potilas ei muista kaikkia keskeisiä asioita tapahtumasta tai saa toistuvasti psyykkisen herkistymisen ja ylivireyden oireita. Oireet ilmenevät puolen vuoden aikana traumasta. Ensisijaisena hoitona on psykoterapia ja lisäksi mahdollisesti SSRI-tyypin (Selective serotonin reuptake inhibitor) masennuslääkitys. (Ponteva ym. 2014)

Pakko-oireinen häiriö kuuluu myös ahdistuneisuushäiriöihin ja sen keskeisimmät oireet ovat pakkotoiminnot ja -ajatukset. Potilaalle tulee toistuvasti pakkoajatuksia, jotka tuntuvat ahdistavilta, mutta hän ei kykene syrjäyttämään niitä pois mielestään. Yleisin tällainen on likaantumisen tai tartunnan saamisen pelko. Pakkotoiminnot liittyvät näiden ahdistavien ajatusten poistamiseen. Sekä käyttäytymisterapia, jossa potilasta altistetaan ahdistavalle tilanteelle, että lääkehoito (SSRI), ovat osoittautuneet tehokkaaksi häiriön hoidossa. (Lönqvist ym. 2014)

2.2 Psykoosilääkkeet

Psykoosilääkkeillä ei ole kovin suuria terapeuttisia eroja keskenään, lukuun ottamatta joitain eroja vaikutusmekanismeissa ensimmäisen ja toisen polven psykoosilääkkeiden välillä. Edelliset vaikuttavat D2-dopamiinireseptoreita salpaamalla, mutta niillä on myös useita muitakin kohdreseptoreja keskushermostossa ja perifeerisissä osissa. Atyyppisten antipsykoottien pääasiallinen vaikutuskohde on 5-HT₂-reseptorit. Psykoosilääkkeiden käyttöaiheet ovat skitsofrenia ja muut psykoosit sekä kaksisuuntainen mielialahäiriö (lukuun ottamatta tyypin II bipolaarihäiriötä jossa ei ole ollut psykoosioireita), sekä niiden pahenemis- ja uusiutumisvaiheiden ehkäisy. Lisäksi niillä on vaikutusta pahoinvoinnin hoidossa dopamiiniantagonisteina. (Pelkonen ym. 2014)

Vanhemmat psykoosilääkkeet jaetaan matala- ja suuriannoslääkkeisiin sen mukaan onko annos suurempi vai pienempi kuin 100mg/vrk. Matala-annoksisia ovat haloperidoli, perfenatsiini ja tsuklopentiksoli. Klooripromatsiini, klooriprotikseeni ja levomepromatsiini ovat käytetyimmät korkea-annoksiset lääkkeet. Toisen polven lääkkeitä ovat olantsapiini, ketiapiini, klotsapiini, risperidoni, paliperidoni, sertindoli, tsiprasidoni, asenapiini, iloperidoli ja lurasidoni. (Leinonen ym. 2015)

2.2.1 Psykoosilääkkeiden käyttö ja vaikutusmekanismit

Lääkkeet annostellaan monesti tablettina tai kapselina suun kautta, jolloin luonnollisesti hoitomyöntyvyys on oleellista. Lisäksi on mahdollista käyttää lihasinjektioita ja mikstuuraa. Metabolian erot yksilöiden välillä vaativat henkilökohtaisen annossuunnittelun potilasta seuraamalla. On osoitettu, että dopamiinireseptorien miehitys on havaittavissa jo heti lääkkeen saannin jälkeen, mutta vaikutusten alku voi kestää useita viikkoja. Dopamiinireseptorien useat alatyypit ja niiden jakautuminen keskushermostossa mutkistavat selkeän vaikutustavan tunnistamista. Atyyppisten antipsykoottien erojen verrattuna vanhempiin lääkkeisiin uskotaan johtuvan joko heikommasta affiniteetista D₂-reseptoreihin tai vahvemmassa affiniteetista D₁- ja D₄-reseptoreihin. (Pelkonen ym. 2014)

Ensimmäisen polven lääkkeiden viralliset indikaatiot ovat klooripromatsiinille skitsofrenia, bipolaarihäiriö, yliaktiivisuushäiriö ja käytösongelmat. Haloperidolle muuten samat, mutta

bipolaarihäiriön sijasta Touretten syndrooma. Perfenatsiinia käytetään virallisten indikaatioiden mukaan ainoastaan skitsofreniaan, Toisen polven lääkkeiden virallisia käyttöaiheita ovat skitsofrenia, bipolaarihäiriö, levottomuus ja skistoaffektiivinen häiriö. Ketapiinia ja aripipratsolia käytetään myös lisänä masennuksen hoidossa. Paliperidonia ja iloperidonia ei käytetä bipolaarihäiriön hoitoon. Aripipratsolia ja olantsapiinia voidaan käyttää skitsofreniasta tai maniasta johtuvan levottomuuden helpottamiseen. (Christian ym. 2012)

2.2.2 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset psykooseissa

Psykoosilääkkeillä on hyvä teho skitsofrenian hoidossa erityisesti positiivisiin oireisiin. Niiden hoidossa ensimmäisen ja toisen polven lääkkeillä ei ole havaittu eroa. Erityisen tehokkaana pidetään klotsapiinia, mutta se ei ole ensisijainen lääke skitsofreniaan. Klotsapiini toimii kuitenkin myös negatiivisiin oireisiin ja vähentää itsetuhoisuutta. Asenapiini on osoitettu tehokkaaksi skitsofreenistyyppisten psykoosien ja bipolaarihäiriön hoidossa. Tsiprasidoni ja aripipratsoli ovat tehokkaita manian hoidossa. Ketapiini on tehokas lääke skitsofreniaan ja bipolaarihäiriön sekä maanisiin että depressiivisiin jaksoihin. Lisäksi sitä voidaan pienempiä annoksia käyttää unettomuuden hoidossa; ketapiinin yleisin haitta onkin uneliaisuus.

Keskeisin ero ensimmäisen ja toisen polven psykoosilääkkeillä on ekstrapyramidaalihaittojen esiintyvyys, joita ei esiinny uudemmilla lääkkeillä niin paljoa. Toisen polven lääkkeillä havaitaan vanhempia lääkkeitä useammin painonnousua, QT-ajan pidenemistä ja sedatiivisuutta.

Erityisesti pieniannoksiset ensimmäisen polven lääkkeet aiheuttavat ekstrapyramidaalioireita kuten akatisiaa, akinesiaa ja dystoniaa, mutta niiden vaikutukset autonomisen hermoston säätelyyn toimintoihin ovat vähäisemmät. Esimerkiksi tsuklopentiksoliin ja haloperidoliin liittyy paljon ekstrapyramidaalioireita. Sulpiridilla sen sijaan on ekstrapyramidaalihaittoja vähemmän ja sitä käytetään myös masennuksen ja ahdistuksen hoidossa. Sen haittana on lisääntynyt prolaktiinin erityys. Tämä johtuu vähentyneestä dopamiinin sitoutumisesta reseptoreihinsa ja se aiheuttaa mm. rintojen arkuutta ja maidoneritystä molemmilla sukupuolilla.

Risperidonin ja sen metaboliitin paliperidonin etu on akatisiaa lukuun ottamatta ekstrapyramidaalioireiden vähäinen ilmaantuvuus, kuten toisen polven lääkkeillä yleensä. Prolaktiinitason nousu on mahdollista. Samoin ortostaattinen hypotensio on varsinkin hoidon alussa mahdollinen. Tätä esiintyy myös asenapiinin käyttäjillä.

Sertindoli ei ole väsyttävä ja sopii siksi erityisesti sosiaalisesti vetäytyvien skitsofreniapotilaiden hoitoon. Sen haittoja ovat mm. nenän tukkoisuus, vähentynyt siemennesteen määrä ja huimaus sekä vakava sydämen johtumisajan pidentyminen, jota tulee seurata. Olantsapiini, muista toisen polven lääkkeistä poiketen, voi aiheuttaa ekstrapyramidaalioireita ja se on erityisen sedatiivinen. Sen vakavin haitta on painonnousu n. 5-6kg vuodessa, mutta osalla seuraus voi olla jopa 20kg.

Tehokkaan klotsapiinin yhteydessä esiintyy erityisesti riski agranulosytoosiin eli liuskamaisten valkosolujen puutokseen. Lääkkeen annostelu jaetaan siten, että ilta-aikaan otetaan suurempi annos sedatiivisen vaikutuksen vuoksi. Klotsapiinilla on lukusia muitakin haittoja; lisääntynyt syljeneritys, väsymys, painonnousu, rasva-aineenvaihdunnanhäiriöt ja antikolienergiset haitat. Klotsapiini otetaan käyttöön haittojensa vuoksi vasta jos kahta muuta antipsykoottia on kokeiltu ja ne eivät ole auttaneet.

Aripipratsoli eroaa muista lääkkeistä vaikutusmekanismiltaan ja sen käyttöön liittyy verraten vähän haittavaikutuksia. Joillakin se voi olla liian aktivoiva, mutta kuitenkin se on osoitettu tehokkaaksi myös maniapotilailla. Tsiprasidoni poikkeaa myös vaikutustavaltaan hieman muista ja on tehokas ainakin manian hoidossa eikä siihen liity painonnousua. Haittoina ilmenee uneliaisuutta, ummetusta, pahoinvointia ja huimausta. Sähköinen johtumisaika sydämessä pidentyy n. 5 %:lla potilaista. (Pelkonen ym. 2014)

2.2.3 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off label käytössä

Psykoosilääkkeiden off label –käyttö tarkoittaa kyseisten lääkkeiden käyttöä hoitomuotona ilman virallista indikaatiota. Tällaisissa tilanteissa on valitettavasti havaittu liian suuria lääkeannoksia ilman merkittäviä näyttöjä hyödyistä. Toisen polven psykoosilääkkeitä ja erityisesti ketiapiinia käytetään ainakin yleiseen ahdistuneisuushäiriöön, unettomuuteen, dementiaan ja masennukseen. Kaikista psykoosilääkemääräyksistä ilman virallista

indikaatiota tapahtuvia voi olla jopa 40-75 % ja eniten niitä tehdään ahdistuneisuushäiriöihin. (Berrouiguet ym. 2016)

Vaikean masennuksen hoidossa ketiapiinilääkitys lisäterapiana on todettu toimivaksi hoidoksi etenkin unenlaadun parantamisessa. Ketapiini ei kohentanut elämänlaatua lyhytaikaisessa käytössä. Sekä MADRS-depressioasteikolla (Montgomery-Åsberg depression rating scale) ja HAM-D-arvoilla (The hamilton rating scale for depression) mitattuna tulokset olivat ketiapiinilla plaseboa paremmat ja NNT (number needed to treat) oli yhdeksän elpymisvaiheeseen pääsulle. Haittavaikutuksina lyhytaikaiskäytössä ilmeni sedaatiota, lipidi- ja sokeriarvojen huononemista sekä painonnousua, minkä vuoksi hoito keskeytettiin plaseboa useammin (NNT=8). Toistaiseksi psykoosilääkkeitä suositellaan vain potilaille, joille SSRI-lääkkeet eivät tehoa, ja haittavaikutusten ilmenemistä tulee seurata. (Pringsheim ym. 2015)

Aripipratsolin, joka vaikuttaa D2- ja D3 agonistisesti sekä serotoniinireseptoreihin antagonisesti, on todettu helpottavan masennusoireita 18-65 -vuotiailla sekä myös uudemmassa tutkimuksessa yli 65 vuotiailla. Masennusoireiden ja itsemurha-ajatusten on havaittu vähenevän aripipratsolin avulla muuten hoitoresistentissä masennuksessa. Lisäksi remissiossa pysyminen on ollut helpompaa ja se saavutettiin nopeammin verrattuna plaseboon iäkkäämpien potilaiden aineistossa. Haittavaikutuksina ilmeni akatisiaa ja painonnousua nuoremmilla, vanhemmilla sen sijaan lisääntyntä unien näkemistä, painonnousua (johon ei liittynyt rasva- tai glukoosiarvojen häiriöitä), akatisiaa, parkinsonismia ja tremoria. Lisäksi dementiaa sairastavilla QT-aikaa pidentävän vaikutuksen myötä on havaittu sydänperäisiä kuolemia. (Lenze ym. 2015)

Olantsapiini on todettu tehokkaaksi lisäterapiana esimerkiksi fluoksetiinin kanssa masennuksen akuutin vaiheen hoidossa. Risperidonin on havaittiin auttavan erityisesti itsemurha-ajatuksia vähentävästi, mutta kaikki tulokset eivät olleet yhdenmukaisia; pitkäaikaiskäytöstä ei ollut positiivista näyttöä. (Tundo ym. 2015)

Toisen polven psykoosilääkkeiden on havaittu vahvistavan masennuslääkkeiden vaikutusta. Olantsapiini yhdessä fluoksetiinin kanssa ei ollut juuri fluoksetiinimonoterapiaa parempi ja se lisäsi metaboliahäiriöitä, suunkuivumista sekä perifeerisiä turvotuksia. Psykoosilääkkeitä voidaan siis käyttää lisänä jos masennuslääkkeillä ei saavuteta yksinään

hoitovastetta. Vasteen saavuttaminen vaatii useiden eri monoamiinien lisäämistä aivoissa ja tähän päästään helpommin yhdistelmäterapialla. Verrattuna masennuslääkkeisiin remissio tapahtui 10 % todennäköisemmin ja masennusasteikolla tila parani 3 pistettä. (Rogoz 2013)

2.2.4 Psykoosilääkkeiden teho ja haittavaikutukset off label käytössä ahdistuneisuushäiriössä

Tein systemaattisen katsauksen psykoosilääkkeiden käytöstä ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa. Etsin aiheeseen liittyen katsausartikkeleita PubMedistä hakusanoilla antipsychotics AND anxiety AND (benefits OR adverse effects). Hakua ei rajattu kielen mukaan, mutta kymmenen vuotta vanhempia artikkeleita ei otettu mukaan. Katsausartikkelien tuli käsitellä ensisijaisesti ahdistuneisuushäiriöitä eikä muita mielenterveydenhäiriöitä.

Hakujen perusteella löysin yhteensä 7 artikkelia, jotka on koottu Liitteeseen 1. Katsauksissa oli käytetty Medline, PubMed, Embase, Cinahl, PsycInfo, Cochrane Dare ja Central, Cochrane database of systematic reviews, ClinicalTrials.gov. ja Cochrane central register of controlled trials tietokantoja. Katsaukset käsittelivät toisen polven antipsykootteja erityisesti yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa, mutta myös esim. pakko-oireisen häiriön hoidossa. Artikkeleissa pyrittiin selvittämään erityisesti antipsykoottien turvallisuutta, tehoa ja haittoja sekä mono- että lisäterapiana. Katsausartikkeleiden otoskoko vaihteli 12-3000 henkilön välillä ja seuranta-aika oli 4-52 viikkoa.

Psykoosilääkkeiden teho

Katsausartikkelien päätulokset liittyen psykoosilääkkeiden tehoon ahdistuneisuushäiriössä puolsivat niiden toimivuutta plaseboon verrattuna. Remissio saavutettiin paremmin riippumatta annoskoosta ja ketiapiini monoterapiana oli tehokkain hoitomuoto. Risperidoni ja olantsapiini toimivat vain lisäterapiana, kun taas ketiapiini siis myös yksistään plaseboa paremmin. (Pies 2009)

Annoskoko vaihteli katsauksissa esimerkiksi siten, että alussa annos oli 25mg ja lopussa 300mg päivässä ja se otettiin usein ennen nukkumaanmenoa sedatiivisen vaikutuksen

vuoksi. Mahdollisten haittojen takia oikean annoskoon löytäminen oli haastavaa, jotta ketiapiini kuitenkin tehoaisi. Parhaaksi vaihtoehdoksi todettiin 150mg/päivässä useassa eri katsauksessa. NNTH (number needed to harm) pieneni annoskoon mukaan 12 (50mg/päivä), 9 (150mg/päivä) ja 7 (300mg/päivä) ja uneliaisuutta raportoineiden määrä lisääntyi annoksen kasvaessa. Ahdistuneisuushäiriöiset sietivät ketiapiinihoitoa huonommin verrattuna mm. bipolaarista masennusta sairastaviin, mutta herkkyyss lääkkeelle oli samantasoista. Ketiapiini lisäterapiana masennuslääkkeiden rinnalla toimi muuten terapiaresistenttiin yleistyneeseen ahdistuneisuushäiriöön. (Gao ym. 2011; Kreys ja Phan 2015)

Ketiapiini paransi unenlaatua, sekä plaseboon, että SSRI-lääkkeisiin verrattuna, jolloin väsymysoireet vähenivät. Unen kesto ja vireys päiväsaikaan koettiin paremmaksi ketiapiini hoidon myötä. Se auttoi lisäksi ahdistuneisuuden masennusoireisiin. (Maneeton ym. 2016) Ketiapiinilla oli mm. paroksetiiniin verrattuna vähemmän seksuaalitoiminnan häiriöitä. Myös risperidoni ja olatsapiini olivat tehokkaita ahdistuneisuushäiriössä ja pakko-oireisessa häiriössä. (Maher ym. 2011)

Ketiapiinia vertaillen tarkkailtiin mm. SDS- ja HAM-A –tulosten (Sheehan disability scale, The hamilton rating scale for anxiety) kehitystä ja niissä havaittiin jopa 50 % parempia tuloksia verrattuna plaseboon (Depping ym. 2010; Kreys ja Phan 2015). Kokonaistoimintakyky liittyen perheeseen ja vastuullisiin tehtäviin kuten työhön säilyi parempana ketiapiiniannoksesta riippumatta (50-300mg/päivä) verrattuna plaseboon.

Olantsapiini tehosi sosiaalisen fobian hoidossa plaseboa paremmin ja sitä voidaan käyttää erityisesti lisäterapiana resistentteihin tapauksiin. Ketiapiini ei ollut plaseboa tehokkaampi sosiaalisen fobiaan. (Van Ameringen ym. 2009; Depping ym. 2010)

Psykoosilääkkeiden haitat

Katsausartikkelien päätulokset liittyen psykoosilääkkeiden haittoihin olivat samansuuntaiset kuin psykoosien hoidossakin. Ketiapiinia siedettiin plaseboa huonommin ja se aiheutti metabolisia oireita, suun kuivumista, painonnousua (>7 %), pääkipua, sedaatiota ja ekstrapyramidaalisia oireita. Hoitoa tuli jatkaa vähintään 12 viikkoa ennen kuin hyötyjä tai haittoja pystyttiin arvioimaan. (Kreys & Phan 2015)

Osa tutkimuksista osoitti haittojen olevan todennäköisempiä vanhuksilla, joilla oli lisäksi dementia, mutta myös työikäisillä havaittiin jopa yhteys sydänperäistenkuolemien erityisesti olantsapiini- ja risperidonilääkityksen yhteydessä (Maher ym. 2011). Plaseboon verrattuna lääkehoidon keskeyttäminen oli todennäköisempää ja siedettävyys osassa tutkimuksista huono. (Gao ym. 2011) Myös pahoinvointia, diabetestä ja korkeita kolesteroliarvoja havaittiin (Van Ameringen ym. 2009).

Verrattuna mm. SSRI-läkkeisiin teho ketiapiinilla ei ollut parempi HAM-A –asteikolla ja remissioon pääsyllä mitattuna. Keskeyttäminen oli todennäköisempää sekä plaseboon, että SRRI-läkkeisiin verrattuna. (Maneeton ym. 2016) Painonnousun riski liittyy erityisesti klotsapiiniin ja olantsapiiniin (Pies 2009).

3. OMAN TUTKIMUKSEN TAVOITTEET

Tavoitteenani oli tutkia psykoosilääkkeiden off-label -käytön hyötyjä ja haittoja erityisesti niillä Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortin jäsenillä, joilla on ahdistuneisuushäiriö.

Tutkimushypoteesina oli, että psykoosilääkkeitä käyttävillä, erityisesti suurella annoksella, on enemmän masennusoireita, ahdistuneisuusoireita, itsetuhoajatuksia ja metabolisen oireyhtymän markkereita. Heitä verrattiin ahdistuneisuushäiriötä sairastaviin henkilöihin, jotka eivät käytä psykoosilääkkeitä sekä muihin Kohortti66:n jäseniin.

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

4.1 Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortti

Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortin (Kohortti66) tarkoitus on edistää pitkäaikaista hyvinvoinnin ja terveyden tutkimista. Kohortti66:n aloitti Paula Rantakallio vuonna 1960 tarkoituksenaan tutkia prospektiivisesti mm. ennenaikaisen syntymän ja sikiöaikaisten kasvuhäiriöiden vaikutuksia kuolleisuuteen. Psykiatrinen tutkimus, ja erityisesti psykooseihin ja psykoosilääkkeisiin liittyvä tutkimus, on kohortissa laajaa (Jääskeläinen ym. 2015). Kohortti66:een kuuluu 12 068 äitiä, joiden laskettu aika oli vuonna 1966, ja heidän 12 231 jälkeläistään. Tiedonkeruu äideiltä ja mahdollisuuksien mukaan myös isiltä aloitettiin 24. raskausviikolla ja sitä jatkettiin kyselylomakkein määrätyn väliajoin (Oulun Yliopisto 2017). Kohortti66:n viimeisin laaja tutkimus toteutettiin vuonna 2012, jolloin Kohortti66:n jäsenet olivat 46 vuoden ikäisiä. Tätä 46-vuotistutkimuksessa kerättyä aineistoa hyödynnetään tässä tutkielmassa.

4.2 Ahdistuneisuushäiriötä sairastavien määrittely

Ahdistuneisuushäiriötä sairastaviksi laskettiin ne henkilöt, joilla oli ollut 46-vuotistutkimusta edeltävästi viimeisten 5 vuoden aikana ahdistuneisuushäiriödiagnoosi kansallisessa HILMO-rekisterissä (hoitoilmoitusrekisteri). Lisäksi tutkittavilla ei ollut saanut olla missään vaiheessa psykoosisairauden diagnoosia rekistereissään. Ahdistuneisuushäiriödiagnooseista hyväksyttiin kaikki ICD-10:n F4-alkuiset diagnoosit. Kohortti66:ssa löytyi yhteensä 170 henkilöä, jolla oli jokin ahdistuneisuushäiriö rekistereissä 46-vuotistutkimusta edeltävän 5 vuoden aikana ja heistä 147 henkilöllä ei ollut koskaan ollut psykoosisairautta.

4.3 Psykoosilääkkeiden käytön tietojen keruu ja off-label -käyttö ahdistuneisuushäiriötä sairastavilla

Psykoosilääkkeiden käyttö kysyttiin osana 46-vuotisseurantaa. 46-vuotisseuranta aloitettiin kyselylomakkeilla, jotka postitettiin henkilöille kotiin. Kohortti66:n jäsenten

osoitteet ja kuolleisuustilanne saatiin Suomen väestörekisterikeskukselta. 6865 henkilöä vastasi lomakkeisiin, joilla kartoitettiin taustatietoja mm. terveydentilasta, elintavoista sekä työ- ja taloustilanteesta. Lomakkeissa kysyttiin myös senhetkisten lääkkeiden käyttöä seuraavalla tavalla: ”Kysymys 66. Kirjaa tähän kaikki käytössäsi olevat lääkkeet, vahvuus ja annos. Käytätkö niitä säännöllisesti vai tarvittaessa sekä mihin käytät kyseistä lääkettä? (käsikauppalääkkeet, reseptilääkkeet, voiteet, vitamiinit ja ravintolisät)”. (Oulun yliopisto, 2017). Kyselylomakkeet ovat Kohortin internetsivuilla, esimerkiksi: http://www oulu.fi/sites/default/files/Taustatiedot%20elintavat%20ja%20terveys%20kysely_0.pdf.

Aineistosta kerättiin tieto niistä henkilöistä, joilla oli 46-vuotiaana käytössä jokin psykoosilääke millä tahansa annoksella. Psykoosilääkkeiksi luokiteltiin ATC –luokituksen (Anatomical Therapeutic Chemical classification system, WHO 2010) luokat N05A (antipsykootit) ja peritriptyl (N06CA01 yhdistelmävalmiste, joka sisältää perfenatsiinia). 46-vuotisseurannan aineiston perusteella 148 henkilöä käytti psykoosiläkettä. 83 heistä oli rekistereiden mukaan sairastanut jossain vaiheessa elämäänsä psykoosisairautta ja 65 (44 %) ei.

46-vuotistutkimukseen osallistui 147 henkilöä, joilla oli ollut jokin ahdistuneisuushäiriö edeltävän 5 vuoden aikana. Heistä 16 (10,9 %) käytti psykoosiläkettä, ja näihin henkilöihin viitataan tässä tutkielmassa tapauksina. Nämä 16 tapausta ovat 24,6% niistä 65:stä henkilöistä, jotka käyttivät psykoosiläkettä, mutta joilla ei ollut koskaan ollut psykoosidiagnoosia. 131:lla 46-vuotisseurantaan osallistuneella henkilöllä oli ahdistuneisuushäiriödiagnoosi, mutta ei psykoosilääkitystä (vertailuryhmä 1). Vertailuhenkilöitä, joilla ei ollut ahdistuneisuushäiriödiagnoosia eikä psykoosidiagnoosia, ja jotka eivät käyttäneet psykoosiläkettä 46-vuotistutkimuksessa oli 6569 (vertailuryhmä 2).

4.4 Ahdistuneisuusoireiden, masennusoireiden ja itsetuhoisuuden tiedonkeruu

HSCL25 -kyselylomakkeita (The Hopkins Symptom Check List-25) käytettiin ahdistuksen ja masennuksen oireiden määrän tutkimiseen (Liite 2). Kyselyssä kysyttiin muun muassa, kuinka paljon seuraavat ongelmat ovat vaivanneet henkilöä kuluneen viikon aikana: ”ajatuksia elämän lopettamisesta” ja ”nukahtamisvaikeudet”. Jälkimmäinen kysymys

käsitti sekä nukahtamisen vaikeuden, että liian aikaisen heräämisen. Vastausvaihtoehdot oli luokiteltu numeroin yhdestä neljään siten, että vaihtoehto 1 tarkoitti: ei lainkaan, 2: jonkin verran, 3: melko paljon ja 4: erittäin paljon oireita. Ongelma tulkittiin merkittäväksi, jos henkilö oli vastannut melko tai erittäin paljon. Mittarin kysymykset voidaan jakaa masennuskysymyksiin (D) ja ahdistuneisuutta kartoittaviin kysymyksiin (A) (Liite 2). Masennus- ja ahdistusoireiden määrässä kyselylomakkeen raja-arvo oli 1,75. Henkilöiden joilla pistemäärä oli yli 1,75, katsottiin kokevan merkittäviä masennus- tai ahdistusoireita.

4.5 Metabolisen oireyhtymän tietojenkeruu

Metabolinen oireyhtymä määriteltiin Kohortti66:ssa NCEP (Natural Cholesterol Education Program) (2005) kriteerien mukaan eli täyttääkö henkilö vähintään 3 seuraavista kriteereistä: vyötärön ympärys $>88\text{cm}$ (naiset) ja $>102\text{cm}$ (miehet), verenpaine $\geq 130/85\text{ mmHg}$, HDL $<1,29\text{ mmol/L}$ (naiset) ja $<1,03\text{ mmol/L}$ (miehet), triglyseridit $\geq 1,7\text{ mmol/L}$ ja paastoverensokeri $\geq 5,6\text{ mmol/L}$. Kohortti66:n 46-vuotiseurannan kliinisessä tutkimusvaiheessa kohortin jäseniltä tutkittiin kyseisiä parametreja.

4.6 Tilastolliset menetelmät

Aineiston käsittelyssä ja tulosten esittämisessä käytettiin tunnuslukuja, ristiintaulukointia, t-testiä ja khiin-neliön -testiä. Riippumattomien ryhmien t-testillä tutkittiin HSCL-25 pisteiden ja psykoosilääkityksen välistä yhteyttä. Taustamuuttujista analysoitiin jakaumat, osuudet ja mediaanit, kvartiilivälit sekä off-label -käytön yhteys. Metabolisen oireyhtymän kriteerejä tutkittiin keskiarvojen ja keskihajonnan avulla. Analyysit tehtiin IBM SPSS Statistics versio 24 tilastotieteellisellä analyysiohjelmistolla.

5. TULOKSET

5.1 Aineiston kuvailu

Taulukossa 1 on kuvailtu psykoosilääkkeiden off-label -käyttöön ahdistuneisuushäiriössä liittyviä tekijöitä. Sukupuoli ei liittynyt psykoosilääkkeiden off-label -käyttöön. Tapausten ryhmässä ja vertailuryhmässä 1 naisia oli lähes saman verran (12 (75,0 %) ja 96 (73,3 %)). Vastaavat arvot olivat miehille 4 (25,0 %) ja 35 (26,7 %). Kaikista ahdistuneista naisia oli 73-75 % eli naissukupuoli altistaa tässä aineistossa ahdistuneisuushäiriölle.

Peruskoulutusaste jaettiin kolmeen luokkaan. Tapauksista yhdelläkään ei ollut alhaisin koulutusaste, 12:lla (75,0 %) oli keskimääräinen ja 4:llä (25,0 %) korkea koulutusaste. Korkeasti koulutettuja oli tapauksissa vähemmän kuin vertailuryhmässä 1 (46,6 %) ja vertailuryhmässä 2 (44,0 %). Erot eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä (Taulukko 1).

Alkoholiriippuvuus oli yleisempää tapausten keskuudessa kuin vertailuryhmässä 1, mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä (2 (12,5 %) vs. 7 (5,3%), $p=0,254$). Vertailuryhmässä 2 oli vähiten alkoholiriippuvuutta (69 (1,1 %)), mikä erosi tilastollisesti merkitsevästi tapauksista ($p=0,013$).

Psykiatristen sairaalahoitopäivien määrässä oli tilastollisesti merkitsevä ero tapausten (mediaani 10 päivää) ja molempien vertailuryhmien (mediaanit 0 ja 0) välillä: tapaukset vs. vertailuryhmä 1: $p=0,004$ ja tapaukset vs. vertailuryhmä 2: $p<0,001$.

Tapauksista 9 henkilöä (56,3 %) oli ollut psykiatrisessa sairaalahoidossa elämänsä aikana. Vertailuryhmä 1:n vastaava luku oli 36 (27,5 %) ($p=0,024$) ja vertailuryhmä 2:n 321 (4,9 %) ($p<0,001$).

Kun selvitettiin rekistereiden perusteella elinaikaisia psykiatrisia diagnooseja, tapauksilla ilmeni enemmän persoonallisuushäiriötä, jotka olivat yleisempiä tapauksilla kuin molemmilla vertailuryhmillä: 3 (18,8 %) vs. vertailuryhmä 1: 3 (2,3 %) ja vs.

vertailuryhmä 2: 7 (0,1 %). Hieman yllättäen masennusdiagnoosia ei löytynyt yhdeltäkään tapauksista. P-arvoja ei diagnooseille voitu laskea pienten lukumäärien vuoksi.

Taulukko 1: Psykoosilääkkeiden off-label -käyttöön ahdistuneisuushäiriössä liittyviä tekijöitä.

Ennustemuuttuja	Ahdistuneisuushäiriö ja psykoosilääke, Tapaukset (16 henkilöä)	Ahdistuneisuushäiriö, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 1 (131 henkilöä)	Muut kohortin jäsenet, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 2 (6520 henkilöä)		
	Lkm (%)	Lkm (%)	P ¹	Lkm (%)	P ²
Sukupuoli			>0,99		0,130
Nainen	12 (75,0)	96 (73,3)		3513 (53,9)	
Mies	4 (25,0)	35 (26,7)		3007 (46,1)	
Peruskoulutus			0,211		0,207
Matala	0 (0,0)	1 (0,8)		34 (0,5)	
Keskimääräinen	12 (75,0)	69 (52,7)		3590 (55,5)	
Korkea	4 (25,0)	61 (46,6)		2849 (44,0)	
Alkoholiriippuvuus koko elinajalta			0,254		0,013
Kyllä	2 (12,5)	7 (5,3)		69 (1,1)	
Ei	14 (87,5)	124 (94,7)		6451 (98,9)	
Psykiatristen sairaalahoito-päivien määrä (md, IQR)	10,0 (0,0 – 58,8)	0,0 (0,0 – 2,0)	0,004	0,0 (0,0 – 0,0)	<0,001
Psykiatrisia sairaalahoitoja			0,024		<0,001
Kyllä	9 (56,3)	36 (27,5)		321 (4,9)	
Ei	7 (43,8)	95 (72,5)		6199 (95,1)	

Ennustemuuttuja	Ahdistuneisuushäiriö ja psykoosilääke, Tapaukset (16 henkilöä)	Ahdistuneisuushäiriö, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 1 (131 henkilöä)		Muut kohortin jäsenet, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 2 (6520 henkilöä)	
	Lkm (%)	Lkm (%)	P ¹	Lkm (%)	P ²
Rekistereistä saadut psykiatriset diagnoosit koko elinajalta ³					
Unipolaari masennus	0 (0,0)	1 (0,8)		93 (1,4)	
Päihdehäiriö (alkoholi)	0 (0,0)	2 (1,5)		33 (0,5)	
Persoonallisuushäiriö	3 (18,8)	3 (2,3)		7 (0,1)	

Lkm = lukumäärä. Md = mediaani. IQR = kvartiiliväli. ¹ Tapaukset vs. vertailuryhmä 1. ² Tapaukset vs. vertailuryhmä 2.

³ P-arvoa ei voitu diagnooseille laskea, koska n (3) on niin pieni.

5.2 Psykoosilääkkeiden käyttäjien ahdistuneisuusoireet ja ahdistuneisuushäiriöt

Tapauksista kymmenellä (62,5 %) oli HSCL ahdistuneisuusoireiden keskiarvo $>1,75$, mikä tarkoittaa merkittäviä ahdistuneisuusoireita. Vastaava tulos vertailuryhmässä 1 oli 36 (27,5 %) ja vertailuryhmässä 2: 494 (7,6 %). Tapauksilla oli ahdistusoireita useammin kuin vertailuryhmässä 1 ($p = 0,008$) ja vertailuryhmässä 2 ($p < 0,001$). Psykoosilääkkeiden vuorokausiannos laskettiin CPZ-ekvivalentteina (klooripromatsiiniekvivalentti), jossa arvoa 300mg voidaan pitää pienen ja suuren annoksen rajana. Neljä henkilöä käytti psykoosiläkettä suurella annoksella ja heistä 50 %:lla oli merkittäviä ahdistus-, masennus- ja itsetuho-oireita sekä 25 %:lla nukahtamisvaikeuksia (taulukko 2).

Taulukko 2: Psykkisten oireiden määrä off-label -käyttäjillä ja vertailuryhmissä.

Oireet	Ahdistuneisuushäiriö ja psykoosilääke (16 henkilöä)	Ahdistuneisuushäiriö, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 1 (131 henkilöä)		Muut kohortin jäsenet, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 2 (6520 henkilöä)		Psykoosilääkkeen käyttö CPZ-ekvivalentteina >300 ³
	Lkm (%)	Lkm (%)	P ¹	Lkm (%)	P ²	Lkm (%)
Ahdistusoireiden määrä (HSCL>1,75)	10 (62,5)	36 (27,5)	0,008	494 (7,6)	<0,001	2 (50,0)
Masennusoireiden määrä (HSCL>1,75)	12 (75,0)	51(38,9)	0,007	816 (12,6)	<0,001	2 (50,0)
Itsetuhoajatukset	5 (31,3)	6 (4,6)	0,003	43 (0,7)	<0,001	2 (50,0)
Nukahtamisvaikeudet	7 (43,8)	33 (25,1)	0,139	541 (8,4)	<0,001	1 (25,0)

Lkm = lukumäärä. HSCL = Hopkins Symptom Checklist.

¹ Tapaukset vs. vertailuryhmä 1. ² Tapaukset vs. vertailuryhmä 2.

Lääkkeiden käyttötiedot 15:lta tapaukselta, joista 4 käytti suurella annoksella.

³ P-arvoa ei voitu psykoosilääkkeen suurelle annosmäärälle laskea koska n (6) on niin pieni.

5.3 Psykoosilääkkeiden käyttäjien masennusoireet ja itsetuhoajatukset

Henkilöitä, joilla HSCL masennusoireiden määrän keskiarvo $>1,75$, oli eniten tapausten ryhmässä (12 (75,0 %), Taulukko 2). Vastaavat arvot olivat vertailuryhmässä 1: 51 (38,9 %), $p=0,007$, ja vertailuryhmässä 2: 816 (12,6 %), $p<0,001$. Itsetuhoajatuskysymyksen kohdalla ero oli kaikkein selkein; tapaukset 5 (31,3 %), vertailuryhmä 1: 6 (4,6 %), $p=0,003$ ja vertailuryhmä 2: 43 (0,7 %), $p<0,001$.

Tapauksista seitsemällä (43,8 %) oli nukahtamisvaikeuksia. Vertailuryhmässä 1 arvot olivat 33 (25,1 %), $p=0,139$ ja vertailuryhmässä 2: 541 (8,4 %), $p<0,001$.

5.4 Psykoosilääkkeiden käyttäjien metabolisen oireyhtymän markkerit

Kaikkia metaboliseen oireyhtymään liittyviä tietoja ei ollut saatu jokaiselta tutkimukseen osallistuneelta henkilöltä. Henkilöiden, joille tieto oli, lukumäärät on esitetty Taulukossa 3.

Kolesteroliarvoissa (HDL ja LDL) ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa tapausten ja vertailuryhmien välillä. Triglyseridimittauksissa arvoa $1,7\geq\text{mmol/l}$ pidetään yhtenä metabolisen oireyhtymän kriteereistä. Tässä havaittiin merkitsevä ero tapausten ja vertailuryhmän 2 välillä ($p=0,002$). Tapauksilla triglyseridikeskiarvo oli 1,95mmol/L ja vertailuryhmässä 2 vastaava arvo oli 1,24mmol/L.

Paastoglukoosiarvoissa ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja. Michillä vyötärönympärys oli suurempi (102,8cm) vertailuryhmässä 1 kuin tapausten ryhmässä (100,3cm). Naisilla tulokset olivat päinvastoin tapausryhmässä 99,9cm ja vertailuryhmässä 1: 90,8cm. Tilastollisesti merkitsevä ero saatiin vain naissukupuolta olevien tapausten ja vertailuryhmän 2 (86,7cm) välillä ($p=0,001$).

Taulukko 3: Off-label -käyttäjien metabolia.

Oireet	Ahdistuneisuushäiriö ja psykoosilääke, Tapaukset (11-13 henkilöä)		Ahdistuneisuushäiriö, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 1 (87-102 henkilöä)			Muut kohortin jäsenet, ei psykoosilääkitystä, Vertailuryhmä 2 (5166-5269 henkilöä)		
	Lkm	Keskiarvo	Lkm	Keskiarvo	P ¹	Lkm	Keskiarvo	P ²
	(keskihajonta)		(keskihajonta)			(keskihajonta)		
HDL-kolesteroli (mmol/l)		1,47 (0,34)		1,56 (0,39)	0,417		1,55 (0,39)	0,458
LDL-kolesteroli (mmol/l)		3,62 (0,78)		3,54 (0,97)	0,784		3,45 (0,92)	0,523
Triglyseridit (mmol/l)		1,95 (1,07)		1,44 (1,24)	0,159		1,24 (0,80)	0,002
Verensokeri (120M) (mmol/l)		5,48 (0,42)		5,81 (1,07)	0,674		5,51 (0,88)	0,911
Vyötärön ympärys (cm)								
Naiset	10	99,9 (15,6)	76	90,8 (16,2)	0,098	2904	86,7 (12,8)	0,001
Miehet	3	100,3 (9,1)	21	102,8 (16,3)	0,803	2264	97,2 (11,6)	0,638

¹ Tapaukset vs. vertailuryhmä 1. ² Tapaukset vs. vertailuryhmä 2.

6. POHDINTA

6.1 Omat päätulokset

Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortissa tehdyssä tutkimuksessani ahdistuneisuushäiriötä sairastavilla henkilöillä, joilla oli psykoosilääke off-label -käytössä, oli tilastollisesti merkitsevästi enemmän ahdistus- ja masennusoireita verrattuna niihin ahdistuneisuushäiriötä sairastaviin, jotka eivät käyttäneet psykoosilääkettä. Psykoosilääkitys ei siis ainakaan helpota ahdistusoireista remissioon pääsyä tutkimukseni perusteella. Metaboliaan liittyvistä tuloksista triglyseridiarvot olivat vertailuryhmään 2 verrattuna tilastollisesti merkitsevästi huonompia ja ylittivät metabolisen oireyhtymän määritelmän raja-arvon. Ahdistuneisuushäiriö voi tämän perusteella huonontaa kyseisiä arvoja. Tapauksista seitsemällä (44 %) oli nukahtamisvaikeuksia. Tilastollisesti merkitsevä ero liittyi kontrolliryhmään 2 eli ahdistuneisuushäiriö voi vaikuttaa tähänkin, mutta psykoosilääkityksen vaikutusta ei voitu osoittaa.

Psykiatristen sairaalahoitopäivien määrä oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi tapauksilla verrattuna molempiin vertailuryhmiin. Sairaalahoitajaksojen määrässä havaittiin vastaava yhteys. Tapauksilla oli molempia vertailuryhmiä enemmän persoonallisuushäiriötä. Nämä taustamuuttujat voivat kuvastaa tapausten vakavampaa sairautta ja oireilua, joka on voinut olla heillä jo ennen psykoosilääkehoidon aloitusta, ja joka on voinut osaltaan johtaa psykoosilääkehoidon aloitukseen. Masennusdiagnoosia ei ollut yhdelläkään tapauksella, mikä oli hieman yllättävää, koska nämä sairaudet ovat osittain päällekkäisiä sisältäen samoja oireita.

Tapauksilla oli enemmän masennusoireita verrattuna muihin henkilöihin. Heillä on voinut olla merkittäviä masennusoireita jo ennen psykoosilääkkeen aloitusta, ja ehkä masennusoireet tai vakavampi sairaudenkuva on ollut yksi syy psykoosilääkkeen määräämiseen. Toisaalta masennusoire voi olla myös psykoosilääkkeen haittavaikutus eli on mahdollista, että tässä aineistossa tapausten ryhmässä runsaampi masennusoireilu voi johtua myös psykoosilääkkeen käytöstä. Psykoosilääkettä käyttävillä tapauksilla oli masennusoireita enemmän verrattuna myös vertailuryhmä 1:een eli vertailtaessa lääkkeen käyttöä ahdistuneisuushäiriöisillä. Masennusoireiden määrä (12,6 %) on vertailuryhmässä

2 selvästi yleisempää kuin muut mitatut oireet, mikä osaltaan kertoo masennuksen suuresta kansanterveydellisestä esiintyvyydestä. Suurin ero tapausten ja vertailuryhmien välillä oli itsetuhoajatuksissa; tapauksilla niitä oli 31,3 %:lla ja vastaavat arvot olivat vertailuryhmä 1: 4,6 %:lla, ja vertailuryhmä 2: 0,7 %:lla tulosten ollessa tilastollisesti merkitseviä.

Neljä henkilöä käytti psykoosilääkettä suurella annoksella ja heistä 50 %:lla oli merkittäviä ahdistus-, masennus- ja itsetuho-oireita sekä 25 %:lla nukahtamisvaikeuksia. Vuorokausiannoskoko vaihteli kaiken kaikkiaan 16,7 ja 933,3 klooripromatsiiniekvivalentin välillä. Tämä tulos tuo esille ongelman siitä, että yhtenäistä ohjeistusta tai säädöksiä off-label -käyttöön liittyen ei ole ja vuorokausiannos voi nousta hyvinkin korkeaksi.

Tapauksilla oli heikoimmat metaboliset arvot lähes kaikissa parametreissa verrattuna vertailuryhmiin, mutta tilastollisesti merkitseviä eroja ei voitu osoittaa verrattuna vertailuryhmä 1:een eli psykoosilääkkeen käyttöön liittyen. Vyötärön ympäryksen raja-arvo on miehille >102cm ja naisille >88cm metabolisen oireyhtymän kriteeristössä. Tapauksilla vyötärön ympärysmitta (100cm) oli tilastollisesti merkitsevästi suurempi kuin vertailuryhmässä 2 (87cm) ja mitta ylittää raja-arvon metaboliseen oireyhtymään, mutta psykoosilääkkeen käytöllä ei havaittu olevan merkitystä asiaan.

Naissukupuoli on koko aineiston mukaan altistava tekijä ahdistuneisuushäiriölle, sillä valtaosa (n. 75 %) diagnoosin omaavista oli naisia. Tapauksista ainoa tilastollisesti merkitsevä ero löytyi naisten ja miesten välillä vain vertailuryhmä 2:een verrattuna eli psykoosilääkkeen käyttö ahdistuneisuushäiriössä ei riipu sukupuolesta. Alkoholi riippuvuus oli tilastollisesti merkitsevästi yleisempää tapausten joukossa verraten vertailuryhmä 2:een. Riippuvuus siis saattaa tutkimukseni mukaan olla yhteydessä ahdistuneisuushäiriöihin, mutta psykoosilääkkeen käytön vaikutusta ei voitu osoittaa.

6.2 Omien tulosten vertailu aiempiin tuloksiin

Kaikista psykoosilääkkeiden käyttäjistä tutkimuksessani off-label -käyttäjiä oli 44 %, mikä on yhteneväinen aiempiin Suomessa saatuihin tutkimustuloksiin (47 %) (Fimea 2015). Off-label psykoosilääkkeen käyttäjiä oli 65, joista 16:lla oli ahdistuneisuushäiriö eli 25 %:lla,

mikä kertoo siitä, että melko suuri osa virallisten indikaatioiden ulkopuolisesta psykoosilääkekäytöstä voi liittyä ahdistuneisuushäiriöihin.

Psykoosilääkkeillä on todettu olevan painonnousua aiheuttavia ja rasva-arvoja huonontavia haittavaikutuksia, joten sen suhteen omat tulokseni ovat myös osin yhteneväiset aiempiin tutkimuksiin (Pelkonen ym. 2014, Liite 1), vaikkakaan eivät tilastollisesti merkitseviä. Tämä voi johtua joko siitä, että aineistoni koko on liian pieni, tai siitä, että psykoosilääkitys off-label -käytössä ei aiheuta niin suuria muutoksia metaboliaan. On myös esimerkiksi mahdollista, että lääkkeen käytön ajallinen kesto ei ole niin pitkä tai lääkkeen vuorokausiannos ei ole niin suuri kuin silloin kun sitä käytetään psykoosisairauksien hoitoon. Sen sijaan masennusoireisiin ja itsemurha-ajatuksiin on aiempien tutkimusten mukaan saatu apua off-label psykoosilääkityksestä (Lenze ym. 2015), mutta minun tutkimuksessani oireita kokivat eniten lääkitystä käyttävät tapaukset. Psykoosilääkkeet ovat auttaneet edellisissä tutkimuksissa ahdistusoireisiin (Liite 1), mutta tässä aineistossa kyseistä hyötyä ei havaittu.

Löytämieni katsausartikkelien ja omien tuloksieni eroavaisuuksista osa voi selittyä sillä, että joskus voi käydä niin, että lyhyissä kliinisissä kokeissa, joissa vaikutusta tutkittiin vain muutamia viikkoja, hoito näyttää olevan tehokas, mutta haittoja ei tule niinkään esiin. Lisäksi on mahdollista, että potilaiden ahdistusoireet eivät aiemmissa tutkimuksissa ole olleet niin voimakkaita, kun taas omassa aineistossani taustalla oli suurella osalla jopa sairaalahoitoja. Pidemmässä seurannoissa ja naturalistisissa aineistoissa, kuten tutkimassani Kohortti66:ssa voidaan paremmin tutkia mahdollisia lääkkeiden tehoa ja haitallisia vaikutuksia. Tämän tyyppisissä tilanteissa tutkimusaineisto ei ole niin valikoitunutta, ja potilaat saavat sen hoidon mitä muutoinkin tavallisessa hoidossa saisivat, ja tilanne voidaan usein arvioida pidemmän ajan kuluttua.

6.3 Tulosten kliininen merkitys

Aiempien kliinisten kokeiden perusteella psykoosilääke voi auttaa ahdistuneisuushäiriössä, vaikkakin haitat ovat aika yleisiä. Kohortti66:ssa psykoosilääkkeiden off-label -käyttö ahdistuneisuushäiriöissä näyttäisi liittyvän huonompiin metabolisiin arvoihin ilman merkittävää apua ahdistusoireisiin. Lisäksi psykoosilääkitys saattaa jopa lisätä masennusoireita sekä itsetuhoajatuksia, vaikkakaan tässä tutkimusasetelmassa ei ole

mahdollista tutkia syy-seuraussuhdetta. Kliinikon tulisi tulosten pohjalta määrätä hyvin harkiten psykoosilääkkeitä ahdistuneisuuden hoitoon. Tilanteessa, jossa psykoosilääkettä on määrätty ahdistusoireisiin, olisi hyvä seurata potilaan rasva-arvoja sekä yleisesti tukea häntä hyviin elämäntapoihin liittyvissä asioissa. Lisäksi viitteitä masennukseen ja itsetuhoajatuksiin olisi hyvä seurata.

6.4 Johtopäätökset

Tutkimukseni Pohjois-Suomen vuoden 1966 syntymäkohortista osoittaa, että kaikista psykoosilääkkeitä käyttävistä henkilöistä 44% käyttää niitä off-label, ja psykoosilääkkeitä off-label -käyttävistä 25 %:lla on ahdistuneisuushäiriö. Kuitenkin vaikuttaisi siltä, että tämän aineiston perusteella lääkkeen käytön hyödyt suhteessa haittoihin eivät puolla psykoosilääkkeiden käyttöä kyseiseen sairauteen. Syy-yhteyttä psykoosilääkkeen käytön ja eri haittavaikutusten välillä ei voida valitettavasti kohorttitutkimuksestani osoittaa, sillä sekä psykoosilääkkeen käyttö, että oireet ja metabolia-arvot on mitattu samalla hetkellä poikkileikkausasetelmassa. Lisäksi oman tutkimukseni heikkous oli verraten pieni tapausten määrä. Aihetta oli ja on edelleen kuitenkin tärkeää ja hyödyllistä tutkia, sillä psykoosilääkkeiden off-label -käyttö kokonaisuudessaan ja ahdistuneisuushäiriöiden hoito niillä on yleistä, mutta siihen ei ole selkeitä ohjeistuksia. Itseäni jäi askarruttamaan tulisiko psykoosilääkkeiden käytöstä pidättäytyä kokonaan ahdistuneisuushäiriöiden hoidossa ja keskittyä täysin muihin lääke- ja hoitovaihtoehtoihin.

LÄHDELUETTELO

- Auvinen J (2016). Pohjois-Suomen syntymäkohortti 1966 46v seurantatutkimus. Yleisöluento 12.11.2016.
- Berrouiguet S, Barrigon ML, Brandt SA, Ovejero-Garcia S, Alvarez-Garcia R, Carballo JJ ym. (2016). Development of a web-based clinical decision support system for drug prescription: non-interventional naturalistic description of the antipsychotic prescription patterns in 4345 outpatients and future applications. *Plos One* 11(10).
- Christian R, Saavedra L, Bradley NG, Sheitman B, Wines RCM, Jonas DE ym. (2012). Future research need for first- and second-generation antipsychotics for children and young adults. *Future Research Needs Paper* 13.
- Depping AM, Komossa K, Kissling W & Leucht S (2010). Second-generation antipsychotics for anxiety disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12. Art. No.: CD008120.
- Fimea (2015). Saatavissa: http://www.fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/kulutustiedot. Luettu 7.10.2016.
- Gao K, Kemp DE, Fein E, Wang Z, Fang Y, Ganocy SJ ym. (2011). Number needed to treat to harm for discontinuation due to adverse events in the treatment of bipolar depression, major depressive disorder, and generalized anxiety disorder with atypical antipsychotics. *The Journal of Clinical Psychiatry* 72(8): 1063–1071.
- Huttunen M (2016). Yleistynyt Ahdistuneisuushäiriö. Lääkärikirja Duodecim.
- Isometsä E, Kinnunen E, Kivekäs T, Koponen H, Lappalainen J, Lindfors O ym. (2016) (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriayhdistys ry:n asettama työryhmä) Depression käypä hoito – suositus.
- Jääskeläinen E, Haapea M, Rautio N, Juola P, Penttilä M, Nordström T ym. (2015). Twenty Years of Schizophrenia Research in the Northern Finland Birth Cohort 1966: A Systematic Review. *Schizophrenia Research and Treatment* 2015:524875.
- Kreys T-JM & Phan SV (2015). A literature review of quetiapine for generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 35: 2.
- Leinonen E, Koponen H & Isohanni M (2015). Psykoosien käypä lääkehoito. *Suomen lääkirilehti* 13 vsk 70.
- Lenze E, Mulsant BH, Blumberger DM, Karp JF, Newcomer JW, Anderson SJ ym. (2015). Efficacy, safety, and tolerability of augmentation pharmacotherapy with aripiprazole for treatment-resistant depression in late life: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 386: 2404–12.
- Locke AB, Kirst N, Shultz CG & Michigan AA (2015). Diagnosis and management of generalized anxiety disorder and panic disorder in adults. *American Family Physician* 1;91(9): 617-624.
- Lönnqvist J, Henriksson M, Marttunen M & Partonen T (2014). *Psykiatria*. Duodecim.
- Maher AR, Maglione M, Bagley S, Suttorp M, Hu J-H, Ewing B ym. (2011). Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults a systematic review and meta-analysis. *The JAMA Network* 306(12): 1359–1369.
- Maneeton N, Maneeton B, Woottiluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee ym. (2016). Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a

- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Desing, Development and Therapy* 10: 259–276.
- Oulun Yliopisto (2017). Northern Finland Cohorts 11.7.2016. 46-year follow-up study. Saatavissa: <http://www.oulu.fi/nfbc/node/26627>. Luettu 14.3.2017.
- Pacek LR, Storr, LC, Mojtabai R, Green KM, La Flair LN, Alvanzo AAH ym. (2013). Comorbid alcohol dependence and anxiety disorder: a national survey. *Journal of Dual Diagnosis* 9(4): 10.
- Pelkonen O, Ruskoaho H, Hakkoja J, Huupponen R, MacDonald E, Moilanen E ym. (2014). *Farmakologia ja Toksikologia*. Duodecim.
- Pies R (2009). Should psychiatrists use atypical antipsychotics to treat nonpsychotic anxiety? *Psychiatry (Edgmont)* 6(6): 29–37.
- Ponteva M, Henriksson M, Isoaho R, Laukkala T, Punamäki RL & Wahlbeck K (2014). (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Psykiatriayhdistys ry:n asettama työryhmä) Traumaperäisen stressihäiriön käypä hoito – suositus.
- Pringsheim T, Gardner & Patten SB (2015). Adjunctive treatment with quetiapine for major depressive disorder: are the benefits of treatment worth the risks? *BMJ* 350: 569.
- Rogoz Z (2013). Combined treatment with atypical antipsychotics and antidepressants in treatment-resistant depression: preclinical and clinical efficacy. *Pharmacological Reports* 65: 1535–1544.
- Saari K, Raiskila T, Moilanen K, Jääskeläinen E & Niemelä S (2015). Psykoosien hoito terveystieteissä. *Suomen lääkäri* 13 vsk 70.
- Suominen K, Lähteenmäki S, Hintikka J, Isometsä E, Laukkala T, Leinonen E, ym. (2013). (Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Psykiatriayhdistys ry:n ja Suomen Nuorisopsykiatrisen yhdistyksen asettama työryhmä) Kaksisuuntaisen mielialahäiriön käypä hoito – suositus.
- Tundo A, Filippis R & Proietti L (2015). Pharmacologic approaches to treatment resistant depression: evidences and personal experience. *World Journal of Psychiatry* 22;5(3): 330–341.
- Van Ameringen M, Mancini C, Patterson B & Simpson W (2009). Pharmacotherapy for social anxiety disorder: an update. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 46(1): 53–61.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology (2010). Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2011. Norwegian Institute of Public Health; 2010 (Oslo).

LIITTEET

Liite 1: Yhteenvedo katsausartikkeleista, joissa on selvitetty psykoosilääkkeiden off-label -käyttöä ahdistuneisuushäiriössä.

Kirjoittajat	Käytetyt tietokannat, katsauksen tavoite	Tutkimusten, tutkittavien ja kontrollihenkilöiden lkm	Tutkimusten mukaanotto- ja poisjätto kriteerit	Tutkimusten seurannan pituus	Päätulokset – antipsykoottien teho	Päätulokset – antipsykoottien haitat	Kommentit
Kreys and Phan 2015	▪ Medline Tavoitteena oli tutkia ketiapiinin siedettävyyttä ja tehokkuutta GAD:n hoidossa.	▪ 9 tutkimusta. Yhteensä 216 GAD potilasta, jotka saivat ketiapiinia ja 216 GAD:ia sairastavaa, jotka saivat lumelääkettä.	Aineistojen tuli sisältää potilaita joilla GAD-diagnoosi, jotka iältään 18-65v ja monoterapiana tai muun lääkityksen lisänä ketiapiinilääkitys.	▪ 8-12 viikkoa (yksi ylläpitolääkitys 52 viikkoa).	▪ Saavutettiin useammin remissio verrattuna plaseboon, annoskoolla ei ollut väliä. Ketapiinin monoterapia oli selkeästi tehokkain hoitomuoto, mutta se vähensi oireita myös lisäterapiana merkitsevästi plaseboon verrattuna.	Lisäsi metabolisia oireita, aiheutti mm. suun kuivumista, pääkipua, painonnousua, lamantuneisuutta, ekstrapyramidaalisia oireita ja levottomuutta.	▪ Vähintään 12 viikkoa pitää käyttää ketiapiinia GAD:issa ennen kuin voi päätellä sen tehosta
Maier ym. 2011	▪ PubMed, Embase, Cinahl, PsycInfo, Cochrane Dare ja Central. Tutkimuksen tavoite oli tutkia toisen polven antipsykoottien tehoa ja turvallisuutta off-label -käytössä; OCD:n, dementian ja ahdistuksen	▪ 162 trialia liittyen tehokkuuteen ja 231 haittavaikutuksiin. 14 tutkimusta, otos 12-951 tutkittavaa. Tutkimuksessa tutkittiin monoterapiana risperidonia, ketiapiinia, olantsapiinia ja tsiprasidonia GAD:n hoidossa.	Mukaanottokriteerinä englannin kieli ja vähintään 2 kirjoittajaa/artikkeli sekä tutkimusten täytyi koskea aikuisia. Klotsapiinia ei tutkittu, koska sen käyttö liittyy lähes aina skitsofreniaan.	6-18 viikkoa.	▪ Ketapiini ja risperidoni auttoivat ahdistukseen plaseboon verrattuna. Ketiapiinihoidossa ilmeni vähemmän seksuaalisia haittavaikutuksia paroksetiiniin verrattuna.	Haittavaikutuksia ilmeni erityisesti vanhuksilla. Aikuisilla yhteys sydänperäisiin kuolemiin käytettäessä antipsykootteja. Sedaatio liittyi kaikkiin, useisiin painonnousu.	Katsauksessa analysoitiin relative risks ja effect sizes (0.20 tai vähemmän olevat arvot tulkittiin pieniksi ja 0.50 tai isommat arvot tulkittiin suuriksi) mikä toi uskottavuutta. Ketiapiinille arvo oli 0.30. Asenapiini, iloperidoni, paliperidoni eivät

Kirjoittajat	Käytetyt tietokannat, katsauksen tavoite	Tutkimusten, tutkittavien ja kontrollihenkilöiden lkm	Tutkimusten mukaanotto- ja poisjättö kriteerit	Tutkimusten seurannan pituus	Päätulokset – antipsykoottien teho	Päätulokset – antipsykoottien haitat	Kommentit
	hoidossa.						mukana tutkimuksessa. Useita tutkimuksia rahoitti lääketehtä.
Maneeton ym. 2016	Meta-analyysi: Scopus, Medline, Chinal, Cochrane central register of controlled trials ja Clinicaltrials.gov. Tavoitteena oli tutkia ketiapiinin tehoa ja sidettävyttä aikuisilla GAD-potilailla RCT - tutkimuksissa.	▪ 3 tutkimusta, 2248 osallistujaa. GAD-potilaat saivat randomisoidusti joko ketiapiinia XR tai plaseboa.	Kaikki randomisoidut kontrollikokeet otettiin mukaan, joissa potilailla GAD-diagnoosi ja he olivat iältään 18-64 vuotiaita. Ehtona oli, ettei saa olla muuta diagnoosia tai lääkitystä.	10-14 viikkoa	▪ Ketapiinihoito toimi monoterapiana plaseboa paremmin ja se paransi myös unen laatua.	Ketiapiinia siedettiin huonommin kuin plaseboa, sivuvaikutuksena ilmeni haluttomuutta ja ekstrapyramidaali-oireita	▪ Tutkimuksista 2 oli Yhdysvalloista, eli ei hyvin yleistettävissä.
Gao ym. 2011	Medline. Tavoite oli määrittää NNTH antipsykoottihoidon keskeyttämiseen sivuvaikutusten vuoksi GAD:ssä ja bipolaarisessa masennuksessa.	19 tutkimusta, joista 4 tutki GAD:ia, vähintään 100 potilasta/tutkimus. Tutkittavat saivat ketiapiinia XR 50-300mg päivässä. Verrokkeina olivat GAD-potilaat, jotka saivat plaseboa.	Rajattu englannin kielisiin tuloksiin ja tutkimuksissa piti olla vähintään 100 potilasta. Ketapiinia joko monoterapiana tai lisänä.	8 viikkoa.	NNTH 5. Haasteena valita oikea annoskoko, jotta hoito tehoa, mutta sitä ei keskeytetä sivuoireiden takia.	Haittavaikutuksia olivat uneliaisuus, painonnousu (>7 %) ja ataksia. Plaseboon verrattuna keskeyttäminen oli todennäköisempää.	GAD-potilaat sietivät ketiapiinilääkitystä huonommin kuin MDD-potilaat, vaikka olivat yhtä herkkiä lääkkeelle. Annoskoko korreloi keskeyttäneiden määrään.
Depping ym. 2011	Cochrane database of systematic reviews ja ClinicalTrials.gov . Tavoitteena oli	9 tutkimusta, n. 3000 osallistujaa yhteensä. Yksittäisessä tutkimuksessa määrä vaihteli 11-949 välillä. Verrokkina olivat GAD-potilaat,	Kaikki RCT:t, jotka vertailivat toisen polven psykoosilääkkeitä plaseboon, masennuslääkkeisiin, bentsodiatsepiini	Pääosion lyhyen seurannan kokeita, yhdessä tutkimuksessa seuranta 52	Ketiapiini vähensi ahdistusoireita monoterapiana, mutta ainoastaan plaseboon ja pregabaliiniin verrattuna. HAM-A tulos parani > tai =	Ketiapiinin siedettävyys oli huono. Haittana painonnousu, ekstrapyramidaalioireet ja sedaatio.	Olantsapiiniin ja risperidoniin liittyvää dataa liian vähän. Tutkimusharhan riski arvioitiin. Kaikki tutkimukset olivat kyseessä

Kirjoittajat	Käytetyt tietokannat, katsauksen tavoite	Tutkimusten, tutkittavien ja kontrollihenkilöiden lkm	Tutkimusten mukaanotto- ja poisjättö kriteerit	Tutkimusten seurannan pituus	Päätulokset – antipsykoottien teho	Päätulokset – antipsykoottien haitat	Kommentit
	tutkia ketiapiinia, olantsapiinia ja risperidonia sekä mono- että lisäterapiana GAD:iin.	jotka saivat tutkimuksesta riippuen plaseboa tai muuta lääkettä.	tai pregabaliiniin otettiin mukaan. Yli 18 vuotiaat GAD-potilaat valittiin ja ei saanut olla muuta psykoosidiagnoosia. Vaadittiin tuplasokkous. Pois jätettiin korkean harhariskin omaavat tutkimukset.	viikkoa.	50 %. 52-viikkoisen pitkäaikaistutkimuksen tulokset erosivat osin: ketiapiinin siedettavuus oli parempi ja painonnousua tai sedaatiota ei havaittu. Relapseja oli vähemmän.		olevan lääkkeen valmistajan rahoittamia.
Van Ameringen ym. 2009	Tavoitteena oli tutkia millainen lääkehoito toimi GSAD:iin parhaiten. Antipsykooteista tutkittiin ketiapiinia ja olantsapiinia monoterapiana.	N=12 (liittyen juuri toisen polven psykoosilääkkeisiin). Verrokkiryhmä koostui GSAD potilaista, jotka saivat plaseboa.	Mukaan otettiin kaikki GSAD:n lääkkeitä käsittelevät artikkelit.	8 viikkoa	Olantsapiini oli plaseboa tehokkaampi GSAD:in hoidossa.	Haittana painonnousu, diabetes, ja korkeat kolesteroliarvot.	Antipsykootteja ei suositella ensisijaiseksi hoitomuodoksi GSAD:iin.
Pies 2009	<ul style="list-style-type: none"> Käytettyjä tietokantoja ei ilmoitettu. Tavoitteena oli selvittää antipsykoottien tehokkuutta ja turvallisuutta GAD:n hoidossa. 	21 artikkelia, otoskoko 22-854. Tutkittiin ketiapiinia, risperidonia ja olantsapiinia, joista olantsapiinia vain lisälääkkeenä ja muita sekä mono että lisäterapiana. Verrokkeina olivat GAD-potilaat, jotka saivat plaseboa.	Ahdistuneisuushäiriön täytyi olla päädiagnoosi, eikä oire muusta sairaudesta, jotta otettiin tutkimukseen mukaan.	8 viikkoa.	Risperidoni ja olantsapiini toimivat vain lisäterapiana, ketiapiini myös monoterapiana plaseboa paremmin GAD:n hoidossa. Risperidoni ja olantsapiini olivat hyvin siedettyjä.	Antipsykootit aiheuttivat MBO:ta ja yleistä painonnousua. Painonnousua aiheutti erityisesti olantsapiini. Ketapiinin haittana ilmeni mm. kuivaa suuta, sekavuutta ja uneliaisuutta.	<ul style="list-style-type: none"> Yksi kirjoittaja heikentää tutkimuksen luotettavuutta.

Taulukossa käytettyjä lyhenteitä: GAD = Generalized anxiety disorder, NMS = Neuroleptic malignant syndrome, GSAD = Generalized social anxiety disorder, RCT = Randomized controlled trial, HAM-A = Hamilton anxiety rating scale, MDD = Major depressive disorder, NNTH = Number needed to treat to harm, XR = Extended release, OCD = Obsessive-compulsive disorder (pakko-oireinen häiriö).

Liite 2: HSCL-25 ja jako ahdistus (A) sekä masennus (D) dimensioihin.

HSCL-25		
1	Päänsärky	A
2	Nukahtamisvaikeudet	D
3	Tunne, että tulevaisuus on toivoton	D
4	Jännittyneisyys tai yllirasittuneisuus	A
5	Yksinäisyyden tunne	D
6	Tunne, että koko elämä on ollut jatkuvaa ponnistelua	D
7	Pakokauhun tai ahdistuksen puuskat	A
8	Niin voimakas levottomuuden tunne, että on ollut vaikea istua paikallaan	A
9	Arvottomuuden tunne	D
10	Hermostuneisuus ja levottomuus	A
11	Huimaus tai pyörtymisen tunne	A
12	Huolestuneisuus	D
13	Sukupuolisen mielenkiinnon tai nautinnon puuttuminen	D
14	Tarmokkuuden puuttuminen tai voimattomuus	D
15	Ajatukset elämäne lopettamisesta	D
16	Vapina	A
17	Huono ruokahalu	D
18	Itkuherkkyys	D
19	Lukittuna tai vangittuna olemisen tunne	D
20	Äkillinen levottomuuden tunne ilman varsinaista syytä	A
21	Itsesyytökset	D
22	Alakuloisuus	D
23	Kiinnostuksen puute	D
24	Tuskaisuus	A
25	Sydämentykytys	A

Käännetty suomeksi alkuperäisestä HSCL-25 –taulukosta (The Hopkins Symptom Checklist): Derogatis LR, Lipman RS, Rickels K, Uhlenhuth EH, Cori L. The Hopkins symptom checklist (HSCL): A self-report symptom inventory. Behavioral Science 1974; 19.